FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1932 N° 4

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

GREVILLIOT EMILE
né à MULHOUSE (Haut-Rhin), le 11 octobre 1904

Sur un cas de réticulogranulomatose maligne diffuse à prédominance cutanéo-musculaire, avec état leucémique terminal.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GRANULOMATOSES MALIGNES

Président : M. L. GERY
Professeur d'Anatomie pathologique.

1932
Imprimerie UNION, Mulhouse
Rue des Trois-Rois, 35

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GRANULOMATOSES MALIGNES.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548008_0034

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1932 N° 4

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

GREVILLIOT EMILE
né à MULHOUSE (Haut-Rhin), le 11 octobre 1904

Sur un cas de réticulogranulomatose maligne diffuse à prédominance cutanéo-musculaire, avec état leucémique terminal.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES GRANULOMATOSES MALIGNES

Président : M. L. GERY
Professeur d'Anatomie pathologique.

1932
Imprimerie UNION, Mulhouse
Rue des Trois-Rois, 35

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. Merklen ✲ ✪ I.
Assesseur	Nicloux ✲ ✪ I.

Professeurs :

Embryologie	MM. Ancel ✲ ✪ I.
Anatomie	Forster ✲ ✪ I.
Histologie	Bouin O. ✲ ✪ I.
Physiologie	Schaeffer ✪ I.
Physique biologique	Vles ✲ ✪ I.
Chimie biologique	Nicloux ✲ ✪ I.
Anatomie pathologique	Masson ✲ ✪ I.
Pharmacologie, Médecine expérimentale	Schwartz ✪ I.
Hygiène, Bactériologie	Borrel C. ✲ ✪ A.
Médecine légale	Chavigny C. ✲ ✪ I.
Clinique médicale	Merklen ✲ ✪ I. / Ambard ✲ ✪ I.
Clinique chirurgicale	Leriche O. ✲ ✪ I. / Stoltz ✲ ✪ I.
Clinique ophtalmologique	Weill ✪ I.
Clinique dermatologique	Pautrier O. ✲ ✪ I.
Clinique psychiatrique	Pfersdorff ✲ ✪ I.
Clinique neurologique	Barre ✲ ✪ I.
Clinique gynécologique et accouchements	Reeb ✪ I.
Clinique infantile	Rohmer ✲ ✪ I.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Canuyt ✪ A.

Professeurs sans chaire :

MM. Aron Max ✪ I.
Bellocq ✪ I.
Fontes ✪ I
Gery ✪ I.

Chargés de cours et Agrégés :

MM. Benoit
Blum (Paul) O. ✲ ✪ I.
Gelma ✪ I.
Gunsett ✲ ✪ A.
Hanns ✲ ✪ A.
Humbert ✲ ✪ A.
Kayser
Keller ✪ A.
Kreiss
Larrousse ✪ A.
Reiss
Simon ✲ ✪ A.
Simonin ✲ ✪ A.
Vaucher ✪ A.
Weiss A.

Chargés d'un cours complémentaire :

MM. A. Boeckel ✲ ✪ A. Meyer M. ✪ A. Roederer.

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En faible témoignage de ma reconnaissance éternelle et avec tout mon amour filial.

A MON FRÈRE

avec tout mon amour fraternel.

A CEUX QUI ME SONT CHERS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur GERY,

Directeur p. i. de l'Institut d'Anatomie Pathologique
de l'Université de Strasbourg,

qui nous a permis par sa puissante
aide à mener à bien notre tâche.

A MON MAITRE,

Monsieur le Docteur SCHWARTZ,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Directeur de l'hopital civil de Colmar,

qui nous a incité à prendre ce sujet de thèse.

A Monsieur le Docteur MAURICE WOLF,

qui nous a puissamment aidé dans la question si épineuse de l'hématologie.

SERMENT D'HIPPOCRATE.

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

INTRODUCTION

Le travail que nous présentons repose tout entier sur une seule observation. Ce cas nous paraît tout à fait exceptionnel et nous n'avons pu retrouver dans la littérature que de rares observations ayant avec la nôtre des analogies plus ou moins grandes, mais non point identiques. Malgré l'intérêt de la rareté, nous aurions beaucoup hésité à en faire le sujet de notre thèse inaugurale, d'autant que nous sommes incapable de porter un diagnostic valable. Ce qui nous a engagé à surmonter notre hésitation, c'est qu'il nous a semblé que nos constatations cliniques, histo-pathologiques et hématologiques permettaient de dépasser le cadre de la casuistique et pourraient constituer un document d'attente qui ne serait peut-être pas inutile à la classification et à la compréhension de maladies obscures encore en bien des points: les maladies systématisées de l'appareil réticulo-endothélial.

Nous exposerons d'abord l'observation clinique et pathologique de notre malade et nous nous efforcerons ensuite de situer nosologiquement ce cas exceptionnel.

* * *

Avant de commencer, nous tenons à remplir le plus difficile, mais aussi le plus agréable des devoirs:

celui d'exprimer notre reconnaissance à ceux qui nous ont aidé et nous ont permis d'atteindre notre but: MM. les Drs G. SCHWARTZ, Louis GERY et Maurice WOLF.

A la bienveillance de M. le Dr SCHWARTZ, notre maître pendant dix-huit mois au service de médecine de l'Hôpital Civil de Colmar, nous devons avant tout de pouvoir présenter cette thèse: c'est lui qui nous a autorisé à publier l'histoire d'un de ses malades; c'est sa grande science médicale qui nous a guidé pour notre observation; c'est son affectueuse insistance qui a forcé nos premières hésitations à entreprendre une tâche que nous jugions d'emblée difficile.

C'est à M. le Dr GERY, que nous devons d'avoir pu mener à terme notre travail qui aurait été ardu sans son aide. Nous lui serons toujours reconnaissant d'avoir bien voulu se charger d'examiner histologiquement les biopsies et les pièces que nous avions recueillies à l'autopsie; nous nous sommes inspiré de ses conseils et de son expérience; grâce à son assistance, nous pensons nous être tiré de la partie histologique de notre travail, à laquelle nous attachons une grande importance. C'est à ses idées que nous nous sommes rallié pour l'interprétation des résultats de notre observation et de la classification — au moins provisoire — du cas embarrassant que nous publions.

M. le Dr Maurice WOLF a bien voulu nous assister de toute sa grande compétence hématologique; nous devons à son obligeant contrôle la sécurité de nos identifications cellulaires et l'assurance que nos recherches sur le sang n'étaient pas viciées dès la base par une erreur d'interprétation.

Le travail consciencieux et la technique sûre de M. G. ROHFRITSCH, technicien à l'Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg nous ont valu les nombreuses microphotographies de notre thèse, documents précis et démonstratifs. Nous lui adressons nos bien sincères remerciements.

CHAPITRE PREMIER.

OBSERVATION CLINIQUE.

Le *2 juin 1930,* Joseph R. entre à l'Hôpital Civil de Colmar, dans le service du Dr. SCHWARTZ, à cause d'un état de fatigue musculaire permanent, assez prononcé pour l'empêcher de travailler, affirme-t-il. Il n'y a du reste aucune raison de douter de ce qu'il avance. C'est un homme de 35 ans, célibataire, mais seul soutien d'une mère de 73 ans; il a toujours honorablement vécu de sa profession de plâtrier.

Dans les antécédents, rien de particulier n'est à signaler. Il a fait toute la guerre dans le service actif, sans subir de blessure. Nous le connaissions déjà pour l'avoir soigné à l'Hôpital Civil de Colmar, en *juin* et *juillet 1929,* pour une pneumonie lobaire franche aiguë droite qui avait parfaitement guéri, bien que sa convalescence ait traîné un peu (trois semaines).

Sorti de l'Hôpital Civil de Colmar le *5 juillet 1929,* il ne se plaignait plus que d'un peu de dyspnée. Une radiographie des poumons du *25 juin 1929* n'avait rien montré d'anormal, si ce n'est une légère scissurite à droite.

Il reprend son travail pénible de plâtrier le *20 juillet 1929* et n'en éprouve d'abord aucune difficulté. Mais voici qu'au cours du mois de *septembre 1929,* il ressent une peine chaque jour plus grande

pour faire un travail suivi; ses bras lui paraissent alourdis, ses jambes courbaturées; il n'obtient plus son rendement habituel.

* * *

C'est alors qu'il remarque, contrastant avec la sensation de fatigue éprouvée, que les muscles de son membre supérieur droit deviennent plus volumineux et plus durs, surtout l'extrémité distale du biceps et la portion proximale des fléchisseurs. Presque en même temps, la peau qui recouvre ces muscles prend une teinte rouge-violacé. Quelques jours après, à son grand étonnement, la tuméfaction musculaire et la teinte violacée de la peau apparaissent symétriquement au bras gauche.

R. continue néanmoins son travail, et cela malgré l'apparition de lésions identiques au niveau de la face interne des deux mollets. Le travail lui devient de plus en plus pénible: car, en même temps que les lésions constatées s'étendent, la peau devient à ces endroits d'une hyperesthésie extrême; le moindre contact d'un objet dur ou pointu provoque une vive douleur.

Ce n'est qu'en *mai 1930* qu'il se résout à abandonner son métier; car, en sus de la perte progressive de la force musculaire, se sont installées une gêne pour la déglutition des aliments solides et une toux pénible avec expectoration difficile; en même temps sa voix changeait de tonalité. Il se fait hospitaliser le *1er juin 1930.*

* * *

EXAMEN CLINIQUE le 2 juin 1930, soit environ neuf mois après l'apparition des premiers symptômes :

Nous nous trouvons en présence d'un homme de constitution moyenne et en médiocre état de nutrition ; il n'a pas d'œdème. — Taille 1 m. 60. Poids 54,5 kg. Température 36,8 °.

Le faciès est pâle, un peu jaunet ; les muqueuses sont normalement colorées ; cependant, il existe un léger subictère des conjonctives. La voix est un peu enrouée. La déglutition des aliments solides est manifestement pénible. Les réflexes tendineux, cutanés, pupillaires sont normaux ; les pupilles, égales, rondes, réagissent bien à la lumière et à l'accommodation ; à l'œil droit, on voit une taie cornéenne ancienne (kératite infantile) ; à l'œil gauche, de fins précipités de cyclite torpide.

Ce qui frappe à l'examen du malade, c'est l'enflure et l'induration d'un grand nombre de muscles des extrémités et du tronc. Les groupes musculaires les plus atteints par ces altérations sont les muscles des avant-bras ; les biceps et les triceps des deux bras sont fortement indurés, surtout à leurs extrémités voisines de l'articulation du coude, où ils présentent à la palpation la consistance du cartilage. Au bras droit — par lequel la maladie avait débuté —, l'enflure est beaucoup plus marquée qu'à gauche : il mesure 3 cm de plus de circonférence que le gauche et l'avant-bras, 2 cm de plus,

Aux deux mollets, on constate, surtout dans leur partie proximale, une augmentation de consistance nette, mais moins marquée qu'aux bras.

La force musculaire mesurée au dynamomètre est de 45 kg à la main droite, de 35 kg à la main gauche; elle est donc nettement diminuée pour un travailleur manuel. Les examens électriques des différents groupes musculaires ne montrent pas de signes de dégénérescence, mais l'excitabilité est nettement diminuée au courant faradique. Les muscles du cou et de la nuque sont également indurés, ainsi que les trapèzes et les muscles longs du dos: ici l'altération n'est pas visible, elle ne se décèle qu'à la palpation minutieuse, tandis que, aux extrémités, elle est manifeste dès l'inspection.

Comme nous l'avons déjà dit, la peau sus-jacente aux lésions musculaires est atteinte de modifications curieuses.

Il nous semble plus convenable de donner à cette place la description de la dermatose, tant au point de vue de la lésion initiale que de son évolution ultérieure. Lorsque le malade se présenta la première fois à nous, la dermopathie était surtout nette aux deux bras. Nous pûmes alors constater son mode de début et saisir son évolution ultérieure.

La *lésion initiale* est une macule plane de la taille d'une pièce de 5 francs; à ce niveau, la peau n'est pas adhérente aux plans profonds dont elle se sépare facilement. Sa couleur varie du rouge lie-de-vin au bleu violacé. A une observation plus attentive, on constate que la coloration est due à de nombreux petits points séparés, de couleur variable, qui semblent être de petits capillaires dilatés. On constate ce phénomène surtout au bord de la tache; au centre, il y a coalescence de ces petits points, très

serrés les uns contre les autres, ce qui fait que la lésion prend une teinte pourpre plus foncée.

A la loupe, on s'aperçoit en outre que la peau atteinte présente une striation beaucoup plus accentuée et plus large; elle ressemble par endroit à un épiderme lichénifié. La compression par le vitro-presseur ne fait pas disparaître la couleur lie-de-vin et l'on ne peut s'empêcher de comparer cet aspect à celui d'une contusion de la peau. (V. pl. en couleur.)

Pourtant, cette teinte persiste pendant toute l'évolution de la lésion, et les changements ultérieurs ne sont dûs qu'à la modification de la transparence des couches superficielles de l'épiderme. En effet, à mesure que la dermatose s'étend, son degré de lichénification augmente; en même temps, il se produit une hyperkératose qui donne lieu à une desquamation assez intense.

Le malade, lui-même, dit qu'il peut «éplucher» les lésions cutanées les plus anciennes.

Nous nous trouvons donc en présence d'une dermatite lichénifiée, squameuse, à aspect bleuâtre.

Nous faisons en outre remarquer que c'est au niveau des lésions cutanées que la sensibilité du malade est douloureuse au moindre contact avec un objet pointu, voire même avec l'ongle. Ceci est sans doute dû à l'étirement des fins filets nerveux de la peau.

Il nous reste encore à dire que la dermatose durant les dix-huit mois que nous l'avons observée, alors qu'elle a peu changé au point de vue de sa couleur, a subi une évolution beaucoup plus accentuée quant à ses dimensions et ses localisations.

Aux membres supérieurs, particulièrement à

droite, où, comme on sait, la lésion a débuté, la tache s'est tellement étendue qu'elle a recouvert presque la totalité de la face antéro-interne du bras et de l'avant-bras. C'est ici encore que nous avons vu que la lésion, en vieillissant, donnait à la peau un aspect scléreux et parcheminé surtout net quand on la saisit entre les doigts. (Fig. 1 et 2.)

On constate en même temps un œdème dur, infiltrant la lésion et la peau avoisinante. Cet œdème est sans doute cause que la teinte de la dermatose est devenue moins congestionnée.

Nous dirons encore que topographiquement et par ordre d'importance les lésions les plus importantes siégèrent sur les bras et avant-bras, puis sur la face interne des deux mollets et des cuisses et enfin sur la plante des pieds.

Pendant toute l'évolution de la maladie, la peau de l'abdomen est restée indemne; celle du thorax au contraire, présentait deux taches assez petites (de la taille d'une pièce de 5 francs) au niveau du manubrium sternal et une petite tache dans la région interscapulaire; au cou, aucune lésion; dans la nuque, une petite plaque sur la région vertébrale.

A la face, qui présentait un aspect parcheminé, on voyait apparaître, dans les derniers mois, au niveau des deux régions sourcilières un léger piqueté de couleur lie-de-vin, ainsi que sur les ailes du nez; mais il n'y a jamais eu de vrais placards comme sur la peau des extrémités. En somme, la disposition de la dermatose a été assez symétrique; nous retenons ce fait sans pouvoir lui donner une grande importance.

Système lymphatique: On ne constate pas de ganglions hypertrophiés palpables, ni au cou ni aux aines, ni aux aisselles.

La *rate* n'est pas augmentée de volume.

Les *organes thoraciques et abdominaux* ne présentent aucune anomalie. Dans les *urines,* on constate des traces d'urobilinogène, pas d'albumine, pas de sucre.

L'*examen laryngologique* montre une paralysie récurentielle droite.

Nous avons pratiqué de nombreux examens de laboratoire, recherches du métabolisme basal, de la glycémie, de l'urée sanguine, l'examen des crachats, la ponction lombaire, le Bordet-Wassermann du sang. On en trouvera les résultats dans un chapitre suivant. La radiographie des poumons ne montre ni lésions pulmonaires, ni dilatation aortique pouvant expliquer la paralysie de la corde vocale droite. Une radiographie des avant-bras prouve l'intégrité du squelette.

L'*examen du sang* donne une image normale: 5 200 000 hématies, 4100 leucocytes dont la formule, pour cent, est la suivante: polynucléaires neutrophiles 68 %, éosinophiles 2 %, basophiles 1 %, lymphocytes 20 %, monocytes 7 %.

Le *14 juin 1930,* le Dr SCHWARTZ présenta le cas à la *Société médicale de Colmar et du Haut-Rhin.* Il attira l'attention sur l'enflure et l'induration de certains groupes musculaires symétriques des membres supérieurs et inférieurs ainsi que sur la présence des taches violacées de la peau recouvrant les indurations musculaires. Tout en laissant le diagnostic indécis — les examens de laboratoire n'étant pas terminés — il

rappela qu'il y avait certaines analogies avec la polymyosite ou avec la dermatomyosite. Il insista sur l'image clinique toute particulière que présentait le malade, image qui ne cadre avec aucune entité clinique nettement définie.

Une biopsie faite le *17 juin 1930* à la région distale du bras droit, comprenant peau et muscles, ne permettait pas de diagnostic précis. La réponse donnée par l'Institut d'Anatomie-pathologique était la suivante: «Il s'agit probablement d'une maladie de système ou d'une lymphogranulomatose maligne d'un type tout à fait particulier».

* * *

Le *11 juillet 1930,* le malade ne voyant aucune amélioration de son état, exige sa sortie, bien qu'il soit complètement incapable de travailler.

Pendant son premier séjour à l'hôpital, du *2 juin 1930* au *11 juillet 1930,* nous n'avons donc pu déceler chez R... aucune étiologie probable de sa maladie: celle-ci n'a nullement changé d'aspect pendant ce laps de temps; le malade continue à se plaindre de la perte progressive de sa force musculaire, de troubles de la déglutition et de gêne de la parole. Nous le laissons partir, en gardant comme impression dernière qu'il s'agit d'une maladie étrange, caractérisée par une myopathie hypertrophique dure accompagnée d'une dermopathie chronique.

R..., très raisonnable et désirant sa guérison, venait se montrer à deux reprises dans notre service, le *2 octobre 1930* et le *17 novembre 1930.* Le *2 octobre* nous avons noté: «L'état musculaire est inchangé;

il s'est ajouté un léger œdème des avant-bras et des régions rétro-malléolaires. Avec un peu d'attention, on perçoit, par la palpation, les ganglions de la nuque. La force musculaire diminue de plus en plus, pour tomber à presque rien : 5 à 10 kg. au dynamomètre pour l'une et l'autre main. Les sujets de plaintes du malheureux sont nombreux ; les mille petits actes de chaque jour lui deviennent pénibles ou impossibles : par exemple, il dit avec tristesse qu'il ne peut plus fermer une porte à clef, ni couper son pain, que sa vieille mère doit l'habiller comme un enfant. Il est déprimé et présente des idées de suicide ; car, en sus des troubles de la déglutition qui se sont accentués (il ne peut plus avaler d'aliments solides parce que la langue est devenue très douloureuse et aussi parce qu'il y a une dysphagie vraie, le bol alimentaire étant arrêté dans la région thyroïdienne), des troubles musculaires comparables se sont installés du côté de l'appareil respiratoire. Il a souvent des crises de suffocation, surtout nocturnes, ne pouvant pas expectorer les sécrétions muco-purulentes qui s'accumulent dans ses voies respiratoires. L'amaigrissement s'est nettement accentué. L'examen du *17 novembre 1930* fait constater que l'épaississement musculaire des bras et les taches violacées ont nettement augmenté, si bien que le malade peut à grand peine se déplacer jusqu'à l'hôpital. A ce moment, la force musculaire du malheureux est tombée à zéro : l'aiguille du dynamomètre ne se déplace plus à la pression manuelle.

Le *9 janvier 1931*, R . . . est réadmis dans un état lamentable : il ne pèse plus que 45 kg. La dyspnée est extrême, la toux fréquente et très pénible,

provoquant des douleurs de la langue à chaque quinte et amenant des saignements linguaux. La température est subfébrile. (37,8°). L'examen somatique permet de constater une bronchite diffuse des deux poumons; les crachats ne contiennent pas de bacilles de Koch. L'habitus extérieur a beaucoup changé: le teint est devenu franchement jaune paille. Les cheveux, les poils du pubis, des aisselles, des jambes et des bras sont très clairsemés. Le malade dit que sa peau lui donne constamment l'impression d'être sèche et tendue; en outre, il remarque depuis quelques mois l'absence complète de sueurs. On constate quelques lésions de grattage sur le thorax, sur le dos et sur les jambes, mais le malade nie tout prurit, sauf peut-être, dit-il, la nuit. On est frappé par la modification d'aspect des membres: *alors que les lésions cutanées ont nettement augmenté d'étendue et de nombre, la tuméfaction dure des muscles a presque complètement disparu et a fait place à une consistance lardacée du tissu cellulaire sous-cutané.* Le malade, très dyspnéique, reste assis sur son lit; il se plaint en outre de fortes douleurs dans la région splénique.

L'état s'aggrave visiblement. La dysphagie s'accentue, la langue, de plus en plus douloureuse en toutes ses parties, lui enlève toute envie de se nourrir; à plusieurs reprises nous dûmes recourir à la sonde gastrique pour empêcher l'inanition. Quelquefois, ne pouvant parler, il nous montrait avec désespoir sa langue qui présentait deux ulcérations assez profondes, l'une sur le bord gauche, l'autre sur le bord droit, dans la région des premières molaires. L'œdème musculaire devenait de plus en plus dur et produisait

une tension très douloureuse. Des piqûres de morphine étaient nécessaires presque journellement.

Le *25 mars 1931,* à la suite d'un accès de dyspnée très intense, on nous appelle en hâte, le malade étant, dit-on, mourant. A notre arrivée, nous constatons que le malade présente des crachats mêlés d'un sang rouge vermeil, premier symptôme d'une bronchopneumonie. A partir de ce moment, l'état du malade va en s'aggravant: la dyspnée devient continuelle et l'expectoration très pénible, augmente de fréquence.

A l'auscultation, on constate un foyer de bronchopneumonie au sommet droit.

Le *27 mars,* la mort vient enfin mettre un terme à un état des plus pénibles. La maladie avait duré quelque 19 mois.

Pendant les derniers jours de la vie, *entre le 18 et le 27 mars,* nous avons constaté dans le sang un phénomène des plus intéressants: les globules blancs passent de 5 900 à 12 400, puis à 22 600; les monocytes atteignent le taux de 22 % (voir chapitre d'hématologie).

* * *

THÉRAPEUTIQUE. Pendant tout l'exposé clinique, nous avons intentionnellement omis de parler des essais thérapeutiques que nous avions faits. Ils furent nombreux; aucun ne se montra efficace. Pour rester complet, nous allons maintenant en donner un court aperçu:

Au début, en l'absence de diagnostic, le traitement fut purement symptomatique et dirigé contre les

troubles musculaires qui nous semblaient les plus importants; on institua quelques séances de faradisation sur les groupes musculaires les plus atteints (membres supérieurs et cou). Ces séances durent bientôt être arrêtées, parce qu'elles se montrèrent trop douloureuses.

Pensant alors, malgré les recherches de laboratoire infructueuses, à la possibilité d'une vieille syphilis cachée, nous instituâmes, à tout hasard, une cure d'acétylarsan: celle-ci, au bout de la cinquième piqûre, fut interrompue par le départ du malade. Nous lui ordonnâmes, dans le même ordre d'idées, une cure d'iodure de potassium «per os» à doses journalières croissant jusqu'à six grammes; le malade cessa spontanément ce traitement au bout d'un mois; car, nous disait-il, les sécrétions bronchiques augmentaient nettement depuis l'ingestion de l'iodure de potassium.

A sa réadmission, en *janvier 1931*, à côté du traitement cardiopulmonaire d'urgence, nous recourions, avec quelque succès, au traitement faradique des muscles du cou, à cause des troubles de déglutition très importants; mais l'effet n'en fut que passager et une cure de strychnine en piqûres sous-cutanées à doses croissantes, jusqu'à un milligramme par jour, eut le même résultat. Nous dûmes laisser évoluer les troubles musculaires sans pouvoir y remédier d'aucune façon; c'est ainsi que la sonde gastrique fut nécessaire pour alimenter le malade et des piqûres pour lutter contre la dyspnée.

C'est seulement en *février 1931*, à la suite de notre conception «leucémique» de l'affection, que

nous crûmes devoir instaurer un traitement pathogénique en nous servant des Rayons X. On admet en général l'action efficace, quoique passagère, de la rœntgenthérapie sur les affections leucémiques. Nous choisîmes le Thorium X en injections intraveineuses, à la dose de deux microcuries par piqûre, cherchant ainsi, sans grand espoir, à agir sur les multiples localisations musculaires tant des membres que des organes internes.

Malheureusement nous dûmes bientôt cesser cette thérapeutique, car, deux jours après la sixième piqûre, s'installait la bronchopneumonie terminale. Le Thorium X ne nous semble pas avoir eu d'effet sur l'image sanguine: les monocytes ont plutôt augmenté ainsi que la leucocytose.

Au contraire, une certaine anémie s'est installée qui nous a incité à être plus prudent et à espacer les piqûres.

Pour terminer, nous avouerons que la maladie évolua inexorablement, à la manière d'un cancer; toute notre thérapeutique fut vaine; elle eut du moins l'avantage de conserver au malade l'illusion que nous faisions le nécessaire pour assurer sa guérison.

CHAPITRE II.

RECHERCHES DE LABORATOIRE.

Nous avons pratiqué un nombre assez important d'examens par les méthodes de laboratoire; nous avons pensé que leurs résultats apparaîtraient plus clairement s'ils étaient assemblés. Pour la même raison, nous avons groupé dans le chapitre suivant nos nombreuses recherches hématologiques.

L'allure chronique et la localisation particulière de la lésion dermo-musculaire nous ont conduit à en rechercher la cause dans les infections chroniques les plus fréquentes à l'âge adulte: la tuberculose et la syphilis.

Trois *radiographies* des poumons ont été faites, les *25 juin 1929, 5 juin 1930, 31 mars 1931:* elles n'ont rien révélé de pathologique de ce côté. «Poumons généralement clairs; la base gauche paraît encombrée, les ombres hilaires sont un peu floues et accentuées; trace de scissurite à droite» (Dr. NADAUD, Colmar).

D'ailleurs, *l'intradermoréaction* à la tuberculine et *l'inoculation* des crachats au cobaye ont été négatives à trois reprises.

Nous avons examiné et injecté à un cobaye quelques centimètres cubes de la sérosité qui s'était accumulée dans la plaie provenant d'une biopsie.

En voici les résultats: liquide jaune citrin contenant surtout des lymphocytes, mais aussi quelques rares polynucléaires.

Culture stérile: le cobaye injecté ne montre, au bout de huit semaines aucune lésion pathologique.

Quant à la syphilis, peu probable déjà d'après les antécédents, elle ne fut qu'infirmée par les examens de laboratoire. *La réaction de Bordet-Wassermann* était négative dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien: celui-ci ne présentait en outre aucune altération pathologique: d'aspect eau de roche, de tension normale (30 mm Hg), son albumine était de 0,20 0/00 et sa lymphocytose de 0,8 par mm^3.

Voulant nous rendre compte des troubles possibles de l'*équilibre chimique du sang* nous avons fait les réactions suivantes:

L'urée sanguine à trois reprises s'est montrée normale ou même inférieure à la normale: elle oscillait entre 0,18 et 0,24 °/₀₀. La glycémie était stationnaire entre 0,98 et 1,08 °/₀₀.

Le métabolisme basal était de 45 %.

Les *urines*, vers la fin de la vie, contenaient des traces non dosables d'albumine; l'urobilinogène urinaire avait nettement augmenté; cependant le microscope révélait une légère irritation rénale par la présence de quelques cellules épithéliales et de rares cylindres hyalins. La tension artérielle, toujours un peu basse, oscillait entre 9/5 et 10,5/5,5 cm mercure.

L'élimination urinaire de la sulfophénolphtaléine était un peu faible: 45 % (normale 60 %).

Les troubles de la déglutition devenant de plus en plus marqués, nous avons fait faire l'examen radioscopique de l'œsophage le *14 janvier 1931*. En voici le résultat:

«La bouillie barytée et le pain passent, mais la déglutition paraît très difficile et il persiste dans la partie tout haute de l'œsophage des reliquats de bouillie qui semblent se loger dans de petits diverticules. Il semble qu'on se trouve en présence d'une asynergie musculaire du temps de la déglutition.»

Cette conclusion nous paraît fort juste; car pourquoi ne pas admettre une déficience des muscles involontaires, due à l'infiltrat histiocytaire, qui a parfaitement pu troubler depuis longtemps le fonctionnement des muscles volontaires?

Il paraît en être de même pour la paralysie de la corde vocale droite; car nous n'avons trouvé radiologiquement ni dilatation d'un vaisseau artériel intra-thoracique, ni adénopathies intra- ou extra-pulmonaires pouvant exercer une compression nerveuse.

* * *

En résumé, toutes les recherches que nous avons pratiquées ont donné des résultats négatifs; nous n'avons pu mettre en évidence aucune cause possible à la curieuse maladie que nous étudions. Elles ont eu au moins l'intérêt de démontrer qu'il n'y avait aucune atteinte viscérale, si ce n'est à la période ultime de l'affection.

On trouvera, groupés dans le chapitre suivant, les résultats de nos recherches hématologiques et biopsiques.

CHAPITRE III.

ETUDE HEMATOLOGIQUE.

Dès la réception du malade, notre attention s'est portée sur les recherches hématologiques; nous avons pratiqué un grand nombre d'examens de sang; on voudra bien en trouver les résultats rassemblés dans le tableau ci-joint.

Ce tableau permet de constater que la formule sanguine, à l'entrée du malade à l'hôpital, ne présentait pas d'anomalie importante: le nombre des hématies et des globules blancs était normal; l'équilibre leucocytaire ne présentait rien de particulier; il n'y avait pas de formes pathologiques. Seule, la valeur globulaire était nettement basse.

Pendant la plus grande partie de l'évolution, la formule sanguine n'avait aucun caractère bien frappant; l'anémie s'installait progressivement, sans atteindre un très haut degré, puisque ce n'est que dans le dernier mois de la maladie que les hématies tombèrent au-dessous de 4 000 000; jusqu'à la dernière semaine de la vie, le nombre des globules blancs restait dans des limites normales; plus variable que celui des hématies, il oscillait entre 3 200 et 11 000. La valeur globulaire restait toujours basse, au-dessous de la normale, entre 65 et 80 %.

Au terme de l'évolution (nous l'avons constaté trois jours avant le décès), nous assistâmes à un phénomène plein d'intérêt et que, du reste, nous escomptions : il se fit une véritable poussée subleucémique : en huit jours, nous voyions passer le nombre des globules blancs de moins de 6000 à 12 400 et, le lendemain, veille de la mort, à 22 600.

Mais l'examen comparatif des seuls chiffres des leucocytes ne donne qu'une image imparfaite de l'anomalie sanguine. Le chiffre absolu des leucocytes n'est pas tellement supérieur au chiffre normal que même la poussée terminale ne se puisse expliquer par l'infection aiguë dont le malade était alors atteint. Il est donc nécessaire d'analyser de plus près les phénomènes sanguins. Pour rendre plus claire et plus démonstrative cette étude, nous avons construit un graphique en reportant les chiffres principaux de nos numérations ; pour ne pas encombrer la courbe, nous n'y avons pas compris tous nos résultats ; mais les chiffres qui manquent pourraient y être ajoutés très facilement par soustraction ou addition.

Si l'on veut bien consulter ce graphique, on constatera au premier coup d'œil la particularité la plus frappante, l'existence d'une *monocytose;* celle-ci a persisté pendant une partie considérable de la maladie, puisque, dès le *26 juin 1930,* le taux des monocytes dans le sang est indiscutablement supérieur au chiffre le plus fort que l'on puisse admettre comme normal. Par conséquent, dès cette époque, il existait réellement une «leucémie aleucémique» ; l'état leucémique ne résidait pas dans le nombre des leucocytes mais bien dans leur nature.

A partir de ce moment, pendant plus de sept mois, on voit les diverses courbes monter lentement et progressivement, toutes parallèles, à l'exception de celle des lymphocytes qui paraît tout à fait indépendante, ou même avoir tendance à décliner; si l'on se reporte aux chiffres absolus par millimètre cube, comme nous l'avons fait, cela signifie que le nombre des leucocytes augmente, les polynucléaires et les monocytes restant à peu près dans les mêmes proportions, les lymphocytes tendant à diminuer.

La fin de la courbe est plus intéressante, mais aussi plus difficile à interpréter, parce que les phénomènes se compliquent: la thérapeutique par le thorium semble bien avoir amené des modifications, et, tout à la fin, la broncho-pneumonie a probablement ajouté l'action des phénomènes aigus à celles qui agissaient déjà sur la formule sanguine.

Le *17 février 1931*, on constate l'apparition d'une décharge leucocytaire: ascension brusque de la courbe, le nombre des leucocytes doublant à peu près en huit jours; cette augmentation ne porte pas sur les monocytes, mais seulement sur les polynucléaires et les lymphocytes. Le lendemain, on fait la première injection de thorium X; il semble bien qu'il ait eu une action, puisque, deux jours plus tard, le nombre des leucocytes est revenu à un chiffre voisin de la moyenne des jours précédents, le fléchissement se faisant sur tous les éléments: les descentes de toutes les courbes sont approximativement parallèles. Depuis cette date, c'est-à-dire pendant le dernier mois de la vie, les courbes sont plus irrégulières; nous ne pensons pas qu'il y ait lieu d'y attacher une grande

importance; en effet, nos examens hématologiques ont été beaucoup plus fréquents que précédemment; il faut faire la part des variations journalières.

Enfin, l'avant-veille et la veille de la mort, on voit se produire une ascension très brusque et importante du nombre des leucocytes. Malheureusement, il y a un intervalle de huit jours pendant lesquels nous n'avons pas osé faire de prélèvement de sang, à cause de l'état de fatigue du malade; nous le déplorons, parce qu'il aurait peut-être été intéressant de constater de quelle façon s'est produite cette poussée leucocytaire; nous ne pouvons apprécier que son résultat, et chercher à l'interpréter.

Il est bien certain que l'infection terminale commande en partie le déterminisme de la poussée leucocytaire; elle est le reflet de la leucopoïèse qui se traduit d'autre part au niveau du poumon par les lésions habituelles de la broncho-pneumonie, c'est-à-dire par une alvéolite aiguë très riche en polynucléaires; en partie donc, il ne faut voir, dans la leucocytose, qu'un phénomène extrêmement banal. Il n'en reste pas moins deux particularités intéressantes. La première, c'est le mécanisme qui a permis cette hypergénèse de polynucléaires; elle ne peut s'expliquer, comme elle s'explique d'ordinaire, puisque, dans notre cas, la moëlle osseuse est complètement inactive, ainsi que nous le verrons plus loin. La seconde particularité réside dans l'équilibre leucocytaire; celui-ci ne présente pas de grosse modification, par conséquent, la poussée leucocytaire porte à peu près également sur les différents groupes de leucocytes: nous voyons toutes les courbes monter parallèlement de

façon très brusque; en neuf jours, le nombre global de tous les leucocytes a quadruplé à peu près, ainsi que ceux des lymphocytes et des monocytes. Il y a là une particularité digne de remarque et qui prend un intérêt encore plus grand si l'on compare ce crochet terminal à celui, moins marqué, qui s'était déjà produit le *17 février;* dans ce dernier, l'augmentation du chiffre total des leucocytes était surtout due aux polynucléaires (les lymphocytes augmentent également dans de fortes proportions), puisque les courbes des monocytes restent presque horizontales. Ce crochet a donc bien le caractère d'une polynucléose d'origine infectieuse, au contraire de celui de la veille de la mort qui semble bien être la somme d'une polynucléose infectieuse et d'une décharge subleucémique, dans le sang, des monocytes produits dans le granulome du système réticulo-endothélial.

* * *

Jusqu'ici, dans ce chapitre, nous nous sommes borné à une discussion des chiffres observés. Nous allons maintenant donner les caractères des éléments que nous avons considérés comme des monocytes, c'est-à-dire provenant directement du tissu réticulo-endothélial; M. le Dr Maurice Wolf a bien voulu vérifier et contrôler nos constatations.

Les monocytes sont des cellules de taille variable, mais toujours grande, par exemple ils sont trois fois plus larges, en diamètre, qu'un polynucléaire neutrophile. Leur noyau est volumineux, assez fortement colorable, avec une chromatine réticulée, ce qui est un

caractère important pour les différencier des lymphocytes ; ce noyau est fréquemment irrégulier, ou étiré, ou lobé, ou pourvu d'une excroissance. Le protoplasme forme une plage étendue, faiblement basophile et semblable à celui des grands lymphocytes ; il est assez souvent parsemé de granulations azurophiles.

Dans les préparations des deux derniers jours de la vie, c'est-à-dire dans celles qui correspondent à la poussée subleucémique terminale, il nous a semblé que, non seulement les monocytes augmentaient de nombre, mais encore qu'ils présentaient certaines modifications ; ils contenaient plus souvent des granulations azurophiles, et celles-ci se rencontraient en plus grand nombre dans chaque élément qui en était pourvu ; les formes à noyau anormal ou bizarre étaient également plus nombreuses.

Ces éléments se rencontrent en nombre immense dans les coupes des tissus et des organes que nous avons prélevés à l'autopsie ; ils y présentent les mêmes caractères, à cette différence près que les réactions colorantes ne sont pas identiques dans les éléments en place et dans ceux, tout pareils, qui sont détachés et circulent dans le sang. Il ne saurait faire de doute que les monocytes du sang proviennent des éléments réticulo-endothéliaux des tissus, tant dans le tissu conjonctif commun que dans les organes lymphoïdes ; ils sont capables de se mobiliser et de passer dans le sang, dont ils transforment la formule. Le problème du mécanisme de la transformation des éléments fixes en éléments mobiles et de leur passage

dans le sang reste à peu près entier; mais leur origine n'est pas douteuse. L'intérêt d'un cas comme celui que nous présentons dépasse les limites de l'intérêt casuistique, parce qu'il contribue à la compréhension de maladies plus fréquentes, comme les leucémies en général et, en particulier, la leucémie à monocytes.

CHAPITRE IV.

PROTOCOLE D'AUTOPSIE.

Le cadavre est celui d'un homme jeune, très amaigri; aux deux jambes et aux avant-bras, un œdème prononcé contraste avec une atrophie des *masses musculaires*, accentuée surtout aux deux membres supérieurs. Les muqueuses sont pâles, la denture en mauvais état. Les cheveux sont très clair-semés, le pubis et les membres glabres; les poils sont très rares à la face, ainsi qu'aux aisselles.

Nulle part, il n'y a d'hypertrophie ganglionnaire à proprement parler; cependant, la palpation permet de reconnaître de petits *ganglions* aux aisselles, le long des biceps, à la nuque et aux aines.

Aux avant-bras, aux bras et aux jambes, la *peau* présente de larges placards livides dont les plus petits sont de la largeur d'une petite paume, les plus grands deux ou trois fois plus étendus. La dermopathie est surtout accentuée au membre supérieur droit où elle s'étend presque sur toute la circonférence du tiers inférieur du bras et du tiers supérieur de l'avant-bras; elle présente à cet endroit un aspect lichénifié. Au bras gauche, on voit des lésions symétriques, mais moins étendues, constituées par deux taches ayant chacune la surface d'une paume de main.

Des taches semblables se trouvent sur les jambes et les cuisses (face interne), à la plante des pieds, autour des malléoles, dans la région du manubrium sternal, à la nuque.

* * *

Les *muscles* du thorax, ainsi que ceux des membres que nous avons examinés, ont conservé leur forme et, à peu près, leur consistance; ils sont réduits de volume, mais dans des proportions qui n'ont rien de particulier étant donné l'état de cachexie dans lequel se trouve le cadavre. Par contre, la couleur de ces muscles est très différente de la couleur normale et frappe l'attention par sa pâleur.

Le *péricarde* ne contient pas d'excès de liquide; sa surface interne est parsemée de pétéchies. Les *cavités pleurales* ne montrent pas non plus d'épanchement.

Le *cœur,* arrêté en systole, pèse 270 grammes. A la coupe, le muscle est de couleur jaune brunâtre uniforme; rien aux valvules mitrale et tricuspidienne; léger athérome au-dessus de la valvule aortique.

Poumons: le droit pèse 720 grammes, le gauche 370 grammes; pas d'adhérences, aucune lésion tuberculeuse. Au sommet droit, on trouve à la palpation et à l'inspection un petit foyer de broncho-pneumonie.

Le *thymus* ne peut être reconnu. Le *corps thyroïde* est petit, pâle et adhère fortement de partout aux tissus voisins. *La langue,* de surface lisse, semble présenter deux ulcérations à fond noirâtre de chaque côté du V lingual.

Les *amygdales* ne sont nullement augmentées de volume. Au *larynx*, l'épiglotte et les replis aryténoïdiens montrent des taches rougeâtres.

A l'ouverture du *péritoine*, on note la présence d'un litre d'ascite citrine limpide.

Le *foie* (1700 g) est parsemé sur la surface glissonienne de nodules de périhépatite, gros comme des têtes d'épingles. A la coupe, il est très dur mais ne crie pas sous le couteau ; sa couleur est jaune grisâtre ; il est presque exsangue. La *vésicule* est volumineuse et distendue par la bile.

La *rate* (320 g) est de couleur lie-de-vin, assez ferme à la coupe, la pulpe blanche facilement visible sous forme d'un piqueté blanchâtre.

Le *pancréas* est macroscopiquement normal.

Les différents segments de l'*intestin* et l'*estomac* présentent par endroits de petites suffusions sanguines ; nulle part il n'y a d'hypertrophie des plaques de Peyer ou des follicules clos ; pas d'ulcérations. Les *ganglions mésentériques* ne sont pas hypertrophiés.

Reins (droit 190 g. gauche 150 g.) : leur couleur est très pâle, blanchâtre, le dessin est presque effacé.

La *moëlle osseuse*, examinée à la partie moyenne du fémur, est d'un gris rougeâtre et d'un aspect presque gélatineux.

CHAPITRE V.

ETUDE HISTO-PATHOLOGIQUE.

A. BIOPSIES.

1° BIOPSIE DE L'AVANT-BRAS DROIT. N° K. 7322. 17 juin 1930. — Le prélèvement biopsique est volumineux; il comprend de la *peau* et du *muscle,* unis en un seul fragment (fig. 3) ; dans tous les tissus, les lésions sont très importantes.

MUSCLE: L'aspect est très particulier: à un faible grossissement, sur les coupes transversales et sur les longitudinales, on voit un infiltrat cellulaire diffus et généralisé mais irrégulièrement réparti, plus ou moins dense suivant les points; cet infiltrat prédomine dans les cloisons interfasciculaires et les épaissit; il écarte ainsi les faisceaux musculaires les uns des autres et a tendance à se diffuser dans leur intérieur, en suivant le tissu conjonctif; de la sorte, il dissocie le faisceau lui-même, séparant les fibres les unes des autres; mais l'infiltration intrafasciculaire reste toujours moins marquée que l'infiltration interfasciculaire et les faisceaux les plus infiltrés mêmes restent nettement distincts. De nombreuses fibres disparaissent; il y a histologiquement, une atrophie musculaire non douteuse, qui contraste avec la pseudo-hypertrophie clinique; mais les fibres disparaissent une à une et il en reste toujours assez pour indiquer l'emplacement du faisceau atrophié.

Les *modes de disparition des fibres musculaires* sont multiples ; la plupart du temps, la fibre s'atrophie purement et simplement comme dans les compressions ; elle s'amincit de plus en plus, et finit par s'évanouir, en quelque sorte. D'autres passent par le stade de la «cellule géante musculaire» et on pourrait les confondre avec certains éléments monstrueux du granulome ; un peu d'attention permettra de distinguer facilement les deux ordres de choses ; les différences sont nombreuses et, le plus souvent, le protoplasme fortement acidophile de la cellule géante musculaire ne permet pas de la confondre avec la cellule géante histiocytaire.

On trouve encore d'autres processus de résorption des fibres musculaires. Certaines sont lysées progressivement par l'action d'éléments leucocytoïdes qui les attaquent à partir de leur périphérie et les creusent progressivement, à la manière des ostéoclastes creusant des lacunes de Howship dans une lame osseuse. Enfin, on peut rencontrer des débris de fibres musculaires dans des cellules géantes histiocytaires.

* * *

L'irrégularité de répartition du granulome n'est pas commandée par une condition anatomique constatable. Notamment, ce ne sont pas les vaisseaux de certain calibre qui centrent les portions les plus denses ; on trouve des amas autour de gros vaisseaux, mais ce n'est nullement constant ; on trouve des vaisseaux libres et, d'autres fois, l'amas est excentrique par rapport aux vaisseaux.

Constitution du granulome (fig 5 et 6). L'écartement musculaire est dû à une infiltration de cellules polymorphes dont les unes sont fixes et de genèse indiscutablement locale, tandis que les autres sont des cellules rondes plus ou moins identiques aux différentes formes de leucocytes; ce sont par conséquent des cellules sinon mobiles, tout au moins capables d'être transportées à distance, des cellules «mobilisables». La lésion fondamentale de notre cas est donc construite sur le modèle des lésions inflammatoires; donc, elle mérite le nom de granulome.

Nous allons décrire complètement le granulome, considéré dans cette biopsie. Pour éviter les redites et les longueurs, cette description nous servira de type; nous ne la reprendrons pas à propos de chaque organe, et nous bornerons à noter les différences rencontrées.

Cellules fixes: Le tissu granulomateux diffus est construit sur le schéma général d'un tissu adénoïde: une trame réticulée soutenant des éléments libres; c'est par cette trame que nous allons commencer notre description.

Les éléments préexistants peuvent bien encore se reconnaître; notamment, les fibres collagènes sont faciles à retrouver dans les régions où le granulome n'est pas trop dense, mais en beaucoup d'endroits, le tissu conjonctif préexistant est tellement dissocié que les fibres passent inaperçues.

La trame est constituée par des éléments fusiformes ou étoilés anastomosés entre eux par leurs prolongements et constituant un véritable réticulum.

Ces éléments sont de taille très inégale, leur protoplasme est abondant, irrégulièrement découpé. Les noyaux sont presque toujours de grands noyaux boursouflés, ovalaires ou irréguliers, avec une membrane nucléaire et un nucléole très nets, un réseau chromatinien délicat. On trouve des noyaux franchement monstrueux, hyperchromatiques, hypertrophiques, polylobés, multiples, mais ces aspects sont beaucoup plus rares que dans les grandes cellules libres que nous signalons plus loin.

Les endothéliums des capillaires présentent d'ordinaire des aspects irritatifs comparables à ceux que nous venons de décrire pour les cellules fixes, mais moins accusés; ces aspects ne se retrouvent que rarement sur les vaisseaux d'un certain calibre, veinules et artérioles.

Cellules libres: Ces éléments sont de deux ordres. Les uns s'apparentent à des leucocytes; les autres sont de grands éléments très particuliers, offrant de nombreuses analogies avec les cellules épithélioïdes de la lymphogranulomatose maligne.

Les *leucocytoïdes* sont presque sans exception mononucléés; ils ressemblent à des monocytes, plus rarement à des lymphocytes ou à des plasmocytes. Ce ne sont pas des leucocytes typiques; ils en diffèrent très généralement par quelque caractère; les plasmocytes notamment, plus faciles à identifier que les autres par leur protoplasme si caractéristique, montrent des différences évidentes: taille trop petite ou plus souvent trop grande, variation dans la chromaticité ou dans le noyau, etc....

Les polynucléaires et les éosinophiles sont rares ou très rares; dans le muscle, ils manquent à peu près complètement.

Cellules monstrueuses. Enfin, il existe encore — et par place en très grand nombre — de grands éléments particuliers, «épithéloïdes», qui donnent au granulome un caractère vraiment spécial: ils sont de taille très variable, mais toujours leur protoplasme, modérément acidophile, est relativement important; l'appareil nucléaire est extrêmement polymorphe; on peut y trouver les formes les plus variées: noyaux uniques, de toute taille, de toute chromaticité, — noyaux polylobés, — noyaux irréguliers, — noyaux multiples, égaux ou inégaux, également colorés ou présentant, dans un même élément, les réseaux chromatiniens les plus dissemblables; mais presque toujours leurs nucléoles sont très gros et souvent ils sont monstrueux. (V. pl. en couleur.)

Ce n'est qu'assez artificiellement et pour les besoins de la description, que nous avons décrit à part les cellules de la trame et les cellules épithélioïdes libres; à la vérité, d'une manière générale, les éléments les plus gros, les plus monstrueux sont des éléments libres; mais les exceptions ne sont pas rares et, d'autre part, on trouve tous les intermédiaires possibles entre les cellules fixes et les cellules libres. Il y a des cellules libres qui ont des contours relativement réguliers et précis; mais on en voit beaucoup qui présentent des pointes ou des prolongements très courts; d'autres participent au réticulum par un prolongement unique, alors que le reste de leur contour

est bien précis et régulier ; la filiation entre l'élément épithélioïde monstrueux libre et l'histiocyte du réticulum est évidente et indiscutable.

Il semble bien que la multiplication se fasse surtout par division directe ; on rencontre des mitoses, mais dans aucun organe elles ne sont fréquentes.

* * *

On ne peut pas ne pas être frappé par les analogies entre l'histiocyte géant que nous venons de décrire et la cellule de Sternberg. Toutes les malfaçons et les monstruosités qui caractérisent la cellule de Sternberg se retrouvent dans notre cas. La seule différence que l'on puisse relever — elle ne nous parait pas bien considérable —, est pure différence de taille : couramment la cellule de Sternberg est nettement plus volumineuse que les histiocytes monstrueux de notre réticulogranulomatose. Nous notons également que nous n'avons pas trouvé de formes de passage entre notre élément et le plasmocyte alors qu'il est fréquent d'en trouver entre le plasmocyte et la cellule de Sternberg.

* * *

La proportion entre les leucocytes et les histiocytes est très variable. Fréquemment, les éléments à protoplasme volumineux l'emportent en nombre sur les cellules rondes : mais le contraire se voit également ; il peut même arriver que les éléments leucocytoïdes s'agminent en amas plus ou moins volumineux et simulent des points folliculaires. Inversement, les gros histiocytes libres peuvent se rassembler et

s'entourer de petits éléments, ébauchant ainsi la disposition nodulaire des inflammations chroniques. Mais, mises à part ces très rares ébauches d'organisation, les éléments sont répartis sans aucun ordre; le granulome est essentiellement diffus; l'examen des autres organes nous montrera qu'il est en outre systématiquement généralisé à tous les tissus réticulo-endothéliaux. Non seulement ces amas granulomateux peuvent se retrouver dans n'importe quel organe, mais encore on constate des lésions importantes dans tout le tissu conjonctif en dehors des amas; presque nulle part le tissu réticulo-endothélial n'est normal; même lorsque le faible grossissement du microscope le faisait croire tel, on constate avec plus d'attention qu'il existe des lésions manifestes: aspects irritatifs de cellules fixes, allant jusqu'à la monstruosité, infiltration diffuse et plus ou moins discrète de leucocytoïdes. (Fig. 6.)

Ce sont là caractères que nous n'avons jamais vu signalés dans aucune publication antérieure. Ils nous paraissent justifier la création d'une nouvelle entité anatomo-clinique.

* * *

L'infiltration granulomateuse étant décrite, nous allons reprendre la discription des autres parties de la biopsie, c'est-à-dire du tégument avec son hypoderme et de l'aponévrose.

TÉGUMENTS. *Epiderme.* L'épiderme ne présente pas de grosses modifications; il est comme étalé, aminci et rendu lisse par la disparition de beau-

coup de cônes interpapillaires. Il existe une hyperkératose marquée. (Fig. 3.)

Derme. Les lésions dermiques sont très importantes: elle consistent en une infiltration cellulaire absolument généralisée. Cette infiltration forme des placards irréguliers, à contours imprécis, découpant le tissu conjonctif en carte de géographie. La situation de ces placards est variable; il en existe autour de toutes les glandes sudoripares; certains sont centrés, plus ou moins exactement, par des vaisseaux sanguins ou lymphatiques, mais beaucoup d'autres sont répartis dans le derme comme au hasard et sans qu'on voie la cause de leur répartition.

Ces placards sont constitués de la même façon et par les mêmes éléments que le granulome que nous venons de décrire dans le muscle.

Mais en dehors de ces placards, au plus faible grossissement, on peut constater que nulle part le tissu conjonctif dermique n'est normal. Partout, entre les fibres collagènes, on rencontre des leucocytoïdes épars plus ou moins nombreux et la plupart des cellules fixes montrent des aspects réactionnels, avec un protoplasme très visible et des noyaux turgescents.

Annexes des téguments. Les *glandes sudoripares* ne présentent pas de lésions importantes, bien qu'elles soient toutes englobées dans les placards granulomateux; il est possible qu'elles disparaissent par atrophie de compression, mais le processus est très lent et difficile à saisir.

Les *poils* sont extrêmement rares et fins. Il n'y a

pas de *glandes sébacées* sur toute l'étendue de la coupe (l'épiderme est coupé sur une longueur de près de 3 cm).

Vaisseaux. Les vaisseaux sanguins sont dans le même état que ceux du muscle ; les lymphatiques presque toujours très nettement dilatés, même lorsqu'ils ne sont pas inclus dans un placard granulomateux.

Hypoderme. Les lésions du tissu cellulo-adipeux, très importantes, elles aussi, continuent celles du derme et, en réalité, il n'y a qu'une lésion commune unissant la peau au muscle.

Les modifications consistent en larges amas granulomateux, qui peuvent être de forme quelconque, mais qui, cependant, ont une tendance à se disposer en longues colonnes — simples, bifurquées ou anastomosées —, montant du muscle vers le derme. Cette disposition est frappante sur cette coupe de biopsie (fig. 3) ; elle semble bien impliquer une prédominance des lésions autour des vaisseaux, bien que nous n'ayons pas pu la reconnaître.

Le *tissu graisseux* a subi une atrophie très marquée, cette atrophie est plus avancée du côté du muscle qu'à la partie superficielle ; la graisse sous-cutanée est réduite à quelques petits pelotons, presque tous situés au voisinage du derme. Le tissu cellulo-adipeux manque par places complètement ; notamment, entre les colonnes granulomateuses, le plus souvent on ne trouve pas de graisse, mais seulement un tissu lâche, œdémateux, parcouru de fibrilles ondulées d'aspect fibrinoïde et semé des cellules du granulome en nombre plus ou moins considérable suivant les points.

Si la graisse se résorbe, c'est avant tout par suite de l'atrophie: le granulome dense pénètre les lobules adipeux, dissocie les vésicules et amène leur disparition par compression, suivant un processus analogue à celui de l'atrophie musculaire. Mais ce mode de résorption graisseusse n'est pas seul; il n'est pas rare de constater des aspects de «*Wucherungsatrophie*» en des points où il n'y a pas de granulome dense, mais où on trouve seulement la lésion diffuse. Cela est d'autant plus frappant que, à cette date, le malade n'était pas encore cachectique. Il est légitime de conclure à une lésion propre de la vésicule adipeuse; la vésicule adipeuse participe pour son compte à la lésion de tout le système réticulo-endothélial.

APONEVROSE. Les aponévroses, tissu serré, ont résisté beaucoup mieux que les autres tissus à l'infiltration granulomateuse. On les suit facilement sur la coupe, où elles sectionnent souvent les placards les plus denses. Elles ne sont pas, toutefois, complètement indemnes; elles sont pénétrées plus ou moins et peuvent être disloquées par l'infiltrat qui arrive à les interrompre par endroits, notamment au passage des colonnes montant du muscle au derme.

2° BIOPSIE DE GANGLIONS EPITROCHLEENS. N° K — 7409, 4 juillet 1931.—Le Professeur GERY, frappé de l'aspect inattendu de la biopsie ci-dessus décrite et ne pouvant formuler un diagnostic, soupçonna la possibilité d'une maladie systématisée de l'appareil réticulo-endothélial de lui inconnue et demanda à pratiquer l'examen d'un ganglion lymphatique. Le Dr BETZ voulut bien consentir à pratiquer

cette seconde biopsie, mais ce ne fut pas sans difficulté, car aucun ganglion n'était franchement perceptible à la palpation. Sur notre insistance, il pratiqua, à peu près au hasard, une incision au-dessus du coude droit, côté où les lésions cutanées étaient les plus intenses. La dissection de la région épitrochléenne permit de trouver quelques ganglions lymphatiques; ils n'étaient pas nettement hypertrophiés, leur volume variant entre celui d'un grain de blé et celui d'un noyau de datte.

Ce prélèvement biopsique est de la plus haute importance: il montre que la maladie, dès son début, est bien une maladie systématisée à tout l'appareil réticulo-endothélial, comme nous l'avions supposé. En effet, la transformation est totale sur tous les ganglions et elle est, si l'on peut ainsi dire, «parallèle» à celle du tissu conjonctif. Nous croyons plus commode d'en reporter la description plus loin, les lésions constatées alors étant absolument identiques à celles des ganglions prélevés à l'autopsie.

3° BIOPSIE COMPRENANT DE LA PEAU ET DES MUSCLES, prélevée à la face interne de la cuisse droite. No K 8658, 29 janvier 1931.

MUSCLE: Les lésions sont beaucoup moins marquées que celles constatées à l'avant-bras lors du premier prélèvement; il faut même porter une certaine attention pour les reconnaître; les cloisons intermusculaires pourraient paraître libres à un examen rapide. En réalité, elles présentent des altérations de même ordre que celles que nous avons déjà étudiées et consistant en infiltrats cellulaires. On y trouve des

cellules de tous ordres: leucocytoïdes presque exclusivement mononucléés, grandes cellules libres à noyaux anormaux, cellules fixes présentant les aspects irritatifs que nous connaissons déjà; mais ces anomalies ne sont jamais poussées jusqu'à la monstruosité; ces aspects sont tout à fait diffus, à peu près généralisés; assez souvent, soit dans les cloisons interfasciculaires, soit entre les fibres musculaires, on rencontre des amas granulomateux diffus, mais ces amas restent très petits, réduits à des minuscules nodules, bien différents de l'infiltration par places massive que l'on avait rencontrée dans les coupes de l'avant-bras.

PEAU: L'épiderme est fortement plissé, mais hyperkératosique et atrophique, complètement dépourvu de cônes interpapillaires; il n'y a aucun poil ni aucune glande sébacée.

Derme: Les lésions sont de même ordre que celles constatées à l'avant-bras, mais nettement moins importantes. On y trouve la même réaction des cellules fixes, le semis de leucocytoïdes (presque toujours mononucléés) et, par places, des accumulations diffuses de ces mêmes éléments constituant des amas de forme quelconque, de contours très imprécis; ils sont de taille variable, mais restent généralement petits; on les trouve de préférence au voisinage des glandes sudoripares ou de vaisseaux d'un certain calibre.

Hypoderme: Les lésions sont intenses, plus importantes que dans la biopsie de l'avant-bras. L'atrophie graisseuse est beaucoup plus poussée, les pelotons

adipeux sont souvent complètement absents et, lorsqu'ils persistent, ils ne sont plus constitués que par des vésicules très petites. On voit des quantités d'amas denses (ils présentent les mêmes formes cytologiques que ceux que nous avons déjà décrits) presque toujours petits ou très petits, de contours flous et imprécis, se perdant peu à peu dans la réaction diffuse, laquelle est plus intense que dans le derme; leur forme, très irrégulière, est plus ou moins vaguement arrondie et l'on ne trouve pas ici la disposition columnaire qui était si frappante dans la biopsie de l'avant-bras.

* * *

L'ensemble de la coupe présente des similitudes avec les leucémides, mais le polymorphisme des éléments constituant les amas ne permet pas d'assimiler les deux lésions.

B. PRÉLÈVEMENTS NÉCROPSIQUES.

PEAU: Les lésions sont extrêmement intenses: à un très faible grossissement, on croirait examiner une coupe de phlegmon diffus, tant l'infiltration cellulaire est grave et étendue. (Fig. 4.)

L'épiderme est extrêmement atrophique et ne comprend plus, en certains endroits, que trois couches de cellules: la basale, une couche de cellules pavimenteuses, la granuleuse. Celle-ci peut être étirée, mais elle est continue. Il y a une hyperkératose très nette. L'épiderme est plan et son raccordement avec le

derme est à peu près rectiligne; les papilles ont disparu par atrophie de compression.

Le derme, l'hypoderme, les muscles, sont confondus par l'infiltration cellulaire en une masse commune. L'aponévrose est difficile à reconnaître et à suivre; comme les autres organes, bien qu'à un moindre degré, elle est dissociée et découpée par les infiltrations cellulaires.

Cet infiltrat existe partout, mais sa densité varie extrêmement, par place très discret, ailleurs très dense. A un très faible grossissement, on a une apparence de tissu adénoïde, découpant les tissus, irrégulièrement réparti, en carte de géographie.

Cytologiquement, l'infiltrat est constitué par des accumulations de cellules écartant et dissociant les éléments préexistants, mais ne les faisant disparaître que tardivement. Ces cellules sont disposées à la manière d'un tissu adénoïde: les éléments constitutifs sont, d'une part, des cellules rondes où l'on peut retrouver toutes les formes du monocyte, d'autre part on trouve, en proportion variable, quelquefois agminées en paquets, de grandes cellules histiocytaires, épithélioïdes, tantôt libres, tantôt et beaucoup plus rarement anastomosées. Ces éléments histiocytaires à large protoplasme faiblement acidophile, à contour arrondi ou anguleux, montrent très souvent les irrégularités déjà signalées à propos de la biopsie.

Les hématies sont assez nombreuses dans le derme superficiel, ce qui explique l'aspect contusiforme de la dermopathie.

La répartition des infiltrats et leur aspect général montrent des variations de détail suivant les régions;

dans le derme superficiel, les exsudats sont lâches, il y a beaucoup d'œdème et les tissus normaux ont à peu près disparu. Le derme profond est plus reconnaissable; c'est là, d'une manière générale, que les placards d'infiltrats sont le plus denses; la graisse de l'hypoderme a presque complètement disparu par atrophie; l'hypoderme ne se distingue plus que par l'aspect du tissu de soutien, l'absence de gros trousseaux collagènes et aussi à cause de quelques éléments dispersés que l'on peut reconnaître comme des vésicules adipeuses au dernier stade d'atrophie.

Les poils sont très rares; les glandes sébacées manquent complètement; les glandes sudoripares sont souvent difficiles à voir, perdues et dissociées qu'elles sont dans les infiltrats, mais elles ne semblent pas être grandement altérées.

MUSCLES. Les faisceaux musculaires sont infiltrés et dissociés. Les fibres musculaires ne présentent guère de lésions propres; elles sont atteintes d'atrophie et disparaissent progressivement en commençant par la partie du muscle tournée vers la peau. En de nombreux endroits, on ne s'aperçoit pas quand on passe du muscle à l'hypoderme. Les fibres conservent leur striation longitudinale et transversale presque jusqu'à leur fin; on trouve d'assez nombreuses cellules géantes musculaires.

Quand on étudie comparativement des muscles peu lésés et des muscles atrophiés, on peut constater facilement que la lésion commence par la cloison conjonctive interfasciculaire, épaissit cette cloison et qu'ensuite elle s'insinue entre les fibres, par le tissu

conjonctif intrafasciculaire, et que l'atrophie des fibres est consécutive à la lésion interstitielle.

Sur les coupes transversales de muscles où l'atrophie est avancée, les fibres restantes sont séparées les unes des autres par une gangue épaisse, d'aspect scléro-inflammatoire. Mais les cloisons intrafasciculaires restent toujours plus minces que les cloisons interfasciculaires.

Les piliers du diaphragme sont parmi les plus lésés et les plus atrophiés que nous ayons rencontrés. Les cellules géantes musculaires y sont nombreuses.

Dans certains muscles (piliers du diaphragme) où la granulomatose est très avancée et est devenue scléreuse, il peut arriver que le tissu scléreux s'hyalinise et présente une réaction métachromatique incomplète au violet de Paris.

LANGUE: La base présente très peu de lésions: il y a un infiltrat tout à fait diffus et assez discret irrégulièrement réparti dans les couches superficielles du chorion, certaines papilles étant plus fortement infiltrées que d'autres. Il n'y a pas de prédominance périvasculaire ou périnerveuse.

La cytologie est en général celle de l'infiltrat des autres muscles, mais avec des changements dans les proportions: l'élément prédominant est le lymphocyte, les plasmocytes sont fréquents. Les grandes cellules sont plutôt rares et toujours fusiformes.

Les faisceaux musculaires sont parfaitement normaux. Presque toujours les cloisons conjonctives sont indemnes; ce n'est que par places et assez rarement que l'on trouve quelques petits amas disséminés.

A la partie moyenne de la langue (fig. 7), l'épithélium est sans modification appréciable ; le chorion est nettement plus infiltré qu'à la base, sans que cette infiltration atteigne un très haut degré. Par contre, l'aspect de la musculature est complètement modifié : presque partout, les cloisons sont transformées en un infiltrat dense qui écarte les faisceaux des muscles. Très fréquemment, l'infiltrat se continue d'une façon tout à fait diffuse dans l'intérieur du faisceau et dissocie les fibres une à une. Les fibres s'atrophient progressivement comme en cas de compression, mais ne présentent pas de lésions propres (sauf l'état hyperplasmique, qui est assez fréquent). (Fig. 8.)

En résumé, dans la langue, les lésions prédominent très manifestement dans les muscles. Elles sont de même ordre que celles des muscles des membres, mais très variables dans leur intensité, et sur une même coupe on peut trouver tous les degrés, depuis le début jusqu'à l'infiltration très intense avec atrophie musculaire manifeste.

RATE. A un faible grossissement (fig. 10), la rate apparaît comme congestionnée et hyperplasique ; les sinus sont gorgés de sang ; les cordons de Billroth grêles, les corpuscules de Malpighi petits et presque toujours dépourvus de centres germinatifs. La capsule splénique est intacte, le gros squelette conjonctif sans aucune modification : les vaisseaux sont parfaitement normaux.

Cytologiquement (fig. 11), les cordons de Billroth sont constitués par une trame réticulée, très apparente, mais ne présentant pas de modifications notables ; ses noyaux sont réguliers.

L'endothélium revêtant les sinus montre un aspect irritatif, les cellules sont grosses et font une saillie marquée vers la lumière des sinus, mais sans présenter d'anomalies.

Les mailles de la trame contiennent beaucoup de globules rouges : par contre les éléments nucléés sont relativement rares et tout différents de ceux que l'on trouve à l'état normal. L'élément prédominant est une cellule très atypique à protoplasme abondant, assez acidophile, à contour polygonal, d'aspect épithélioïde. Les noyaux sont très variables : on en trouve de doubles ou de multiples, de paucilobés (trois à quatre lobes).

On ne peut s'empêcher de trouver ces éléments analogues aux cellules de Sternberg, mais ils n'atteignent pas le degré de monstruosité de celles-ci. Ils ont un pouvoir macrophagique évident et très fréquent : ils peuvent contenir des débris de toutes sortes et souvent du pigment ferrique.

Les autres éléments du cordon de Billroth sont des mononucléaires dont on retrouve le type dans la série normale, avec une proportion importante de polynucléaires.

Les corpuscules de Malpighi sont très souvent normaux, mise à part leur petitesse. Ils ne sont le plus souvent constitués que par des monocytes normaux, cependant il n'est pas rare de voir apparaître les grands éléments atypiques des cordons de Billroth au milieu des autres éléments, généralement dans les parties centrales. Il est possible que quelques corpuscules aient disparu par atrophie et par une transformation progressive qui les confond avec

la pulpe rouge. Mais on n'en trouve pas de figure absolument démonstrative.

Les grands éléments épithélioïdes peuvent se rencontrer dans la lumière des sinus; il arrive même qu'ils ébauchent en s'accumulant une disposition folliculaire.

De même on trouve parfois de petits nodules analogues faisant saillie à la manière d'un tubercule sous le revêtement épithélial. (Fig. 12.)

GANGLIONS: Tous les ganglions examinés sont extrêmement modifiés, mais ils ne sont qu'à peine hypertrophiés; leur capsule et leurs contours sont conservés.

Le bouleversement de l'architecture est beaucoup moins marqué que dans la lymphogranulomatose maligne de PALTAUF-STERNBERG et surtout il est plus diffus. La modification peut être plus ou moins poussée suivant les ganglions, mais un ganglion donné est au même stade sur toute son étendue. (Fig. 9.)

On retrouve plus ou moins facilement le cordon folliculaire, simplement élargi, et les points folliculaires persistent longtemps. Ils ne sont pas détruits comme dans la lymphogranulomatose maligne, mais disparaissent peu à peu par transformation progressive: bref, la modification est identique à celle de la rate, aux différences histologiques près.

La capsule ganglionnaire reste toujours reconnaissable, mais le granulome peut dépasser le ganglion et diffuser dans les tissus avoisinants, la graisse par exemple.

Les cellules contiennent une grande quantité d'enclaves et très fréquemment du pigment ferrique; dans certains ganglions, elles peuvent même contenir du charbon.

MOELLE OSSEUSE. La moëlle osseuse est dans un état extrême de régression, degré que nous voyons bien rarement atteint dans les anémies pernicieuses cliniquement les plus aplastiques que l'on puisse trouver. (Fig. 13.)

Elle est constituée par des vésicules adipeuses, assez petites, limitées par une couche de protoplasme relativement épaisse, dans laquelle on trouve assez fréquemment un gros noyau.

Les vésicules sont écartées les unes des autres et leurs intervalles sont comblés par une substance anhyste, chromophobe, disposée en un réseau assez épais pour remplir les espaces situés entre les vésicules; cette substance présente des taches acidophiles irrégulières et floues, disséminées sans ordre, mais prédominant très nettement aux endroits où le réseau est le plus grossier (par exemple: aux nœuds d'intersection des mailles du réseau).

Cette substance anhyste montre encore quelques capillaires, fins mais généralement gorgés de sang, de rares et fines fibrilles acidophiles intriquées dans toutes les directions, quelques hématies épanchées et enfin de très rares cellules.

En dehors des endothéliums capillaires, on ne trouve presque pas de noyaux: parmi ces noyaux, il est très rare d'en trouver appartenant à des éléments définissables; ce sont alors de très rares polynucléaires neutrophiles, un peu plus fréquemment des

éléments lymphocytoïdes. La plupart des noyaux ne sont pas entourés d'un protoplasme concret, mais se trouvent inclus dans une des taches floues de substance chromophile: on en trouve également qui appartiennent à des corps cellulaires mieux définis, fusiformes ou stellaires, avec des prolongements grêles, onduleux et rameux. Ce sont des noyaux du réticulo-endothélium. Les fibrilles que l'on rencontre dans la substance anhyste sont certainement des prolongements des éléments du réticulum qui ne se trouvent pas intéressés par le plan de la coupe.

Dans toute l'étendue de la coupe, il ne reste ni un hématoblaste, ni un myélocyte.

FOIE (fig. 14 et 15) : Le foie montre des lésions assez banales de son parenchyme: stase centrolobulaire légère et stéatose périportale. Dans toutes les régions de la travée, on retrouve une forte surcharge ferrique. La cellule hépatique elle-même, à part les lésions atrophiques dans les zones de stase, n'est pas gravement lésée; on trouve cependant un nombre exagéré de noyaux trop gros ou hyperchromatiques.

La modification la plus intéressante consiste dans la présence d'infiltrats disposés en petits amas, irréguliers mais relativement limités, dispersés dans les zones intermédiaires et, plus souvent, soit dans l'espace de Kiernan, soit à son voisinage immédiat: au faible grossissement, on croirait voir un foie infectieux.

Ces infiltrats sont constitués par des cellules diverses: cellules à noyau arrondi très coloré comme

celui du lymphocyte, mais à protoplasme plus abondant et acidophile; monocytes divers, quelques grandes cellules irrégulières ou même monstrueuses, fusiformes ou polyédriques; parfois quelques éosinophiles; les polynucléaires sont très rares, les plasmocytes manquent à peu près complètement.

Ce granulome est certainement sclérogène: les cellules décrites sont soutenues par des entrelacs de fibres collagènes, même quand l'amas est situé très loin de l'espace-porte; d'autre part, cet entrelacs est loin d'être constant, il est probable qu'il n'existe que dans les infiltrats déjà anciens.

En regardant les choses de près, on constate que les infiltrats sont moins limités qu'il n'apparaît au faible grossissement. D'autre part, les cellules de Kupfer sont irritées, tuméfiées avec des noyaux plus pâles et plus volumineux qu'à l'état normal. (Fig. 15.)

Dans le sang des sinusoïdes, on trouve libres les différentes cellules constituant l'infiltrat, y compris les grandes cellules monstrueuses. Mais il est difficile de discerner si les cellules libres proviennent de cellules de Kupfer desquamées ou circulent dans le sang à partir des amas.

JENUNUM: La muqueuse est trop altérée pour permettre une description complète: cependant, on peut constater que le nombre de cellules est nettement augmenté d'une façon générale et diffuse dans tout le chorion muqueux. Ce sont surtout des éléments lymphocytoïdes avec des éosinophiles assez nombreux; les plasmocytes sont rares et presque toujours assez atypiques; les polynucléaires sont exception-

nels. Les cellules fixes sont turgescentes avec de gros noyaux pâles, mais on n'en trouve pas de franchement monstrueuses, ni d'éléments d'épithélioïdes libres.

L'endothélium des capillaires peut présenter des modifications du même ordre, mais habituellement il est normal.

Dans le tissu conjonctif des autres couches se trouvent des lésions analogues mais extrêmement discrètes.

COLON. Le chorion muqueux présente l'infiltration diffuse déjà décrite dans le jénunum. Les éosinophiles sont abondants. Les follicules clos ne sont pas sensiblement hypertrophiés, ils présentent une transformation analogue à celle des ganglions lymphatiques et contiennent fréquemment de grandes cellules.

APPENDICE: L'appendice présente un peu d'épaississement scléreux de la sous-muqueuse et de la sous-séreuse.

L'appareil adénoïde est assez peu développé et apparaît au premier abord comme normal; cependant, un peu d'attention montre que la trame réticulée est irritée et présente des éléments (libres ou anastomosés avec leurs voisins) tendant à la forme monstrueuse, avec des noyaux irréguliers, souvent trop gros et hyperchromatiques, bosselés, bourgeonnants, lobés ou multiples; quelques-uns contiennent du pigment ferrique.

Le méso montre une «Wucherungsatrophie» assez marquée. Les parties graisseuses apparaissent comme

un tissu myxoïde dans lequel flottent des vésicules adipeuses atrophiques sous forme de cellules en bague ou de cellules vacuolaires. Pas de formes nettement monstrueuses.

ESTOMAC: Dans toutes les contrées de la muqueuse, prélevée en différents points, le tissu de soutien des glandes est plus riche en cellules qu'à l'état normal: cette augmentation du nombre des éléments est diffuse et généralisée mais se renforce par endroits.

Ce sont surtout des éléments ronds lymphocytoïdes, des plasmocytes, quelques polynucléaires, quelques éosinophiles. Les cellules fixes peuvent être turgescentes, mais il n'y a pas de cellules épithélioïdes libres ni de cellules monstrueuses.

Au voisinage de la muscularis-mucosae, beaucoup plus souvent du côté de la muqueuse que du côté de la sous-muqueuse, on trouve des amas cellulaires, petits, mais cependant plus importants que ceux du chorion muqueux; ils sont surtout constitués par les éléments que nous venons de décrire: mais on y trouve aussi quelques cellules épithéloïdes.

Par endroit, on note un début de sclérose de la muqueuse, commençant à partir de la muscularis-mucosae et accompagnant un certain degré d'atrophie glandulaire.

Dans les autres couches, on trouve des lésions de même ordre, mais extrêmement discrètes.

PANCRÉAS: Il existe une infiltration cellulaire, diffuse et assez marquée; elle est nettement plus dense au voisinage des acini; c'est dire qu'on la ren-

contre surtout dans le tissu conjonctif péri-acineux et dans les parties des cloisons interlobulaires qui confinent au lobule.

POUMONS: Bronchopneumonie nodulaire avec assez nombreux foyers de suppuration. A la périphérie des îlots bronchopneumoniques, on trouve un œdème inflammatoire abondant avec des hémorragies intra-alvéolaires nombreuses et importantes.

La cytologie n'a rien de spécial; on ne trouve pas de modifications en rapport avec la granulomatose diffuse. Il est probable qu'elle soit masquée par les lésions inflammatoires surajoutées.

Assez fréquemment, la plèvre viscérale est doublée par une néomembrane ancienne et organisée, œdémateuse, discrètement infiltrée de polynucléaires et abondamment parsemée d'hémorragies interstitielles.

* * *

Toutes nos coupes de poumon n'ont donc montré que des lésions aiguës tout à fait banales. Cette constatation a son importance, puisqu'elle montre que l'organisme a pu faire les frais d'une maladie aiguë et construire une lésion en tout comparable à celle qu'aurait présentée un sujet auparavant sain, et ceci malgré l'état d'aplasie absolue où nous avons trouvé la moëlle fémorale. Le fait méritait d'être souligné à cause de son étrangeté.

Il aurait été peut-être plus intéressant encore de savoir dans quel état se trouvait le poumon en dehors des zones d'hépatisation. Nous aurions aimé connaître si la cellule de l'alvéole pulmonaire présentait des

modifications, dans cette maladie qui n'a laissé indifférente aucune partie du tissu réticulo-endothélial; cela aurait été une indication précieuse, au point de vue de la pathologie générale, et aurait pu servir d'indice de la place que l'on doit assigner au revêtement de l'alvéole pulmonaire dans le système réticulo-endothélial général, question non clairement élucidée. Malheureusement, — et nous le regrettons amèrement aujourd'hui —, nos prélèvements ont porté uniquement sur des régions des poumons où l'inflammation aiguë empêche d'étudier la cellule alvéolaire et nous avons négligé de prendre des parties macroscopiquement normales.

EPIGLOTTE. L'épiglotte présente quelques infiltrats diffus du chorion de la muqueuse endo-laryngée, certains assez volumineux.

Le tissu conjonctif de beaucoup de glandes muqueuses est légèrement infiltré de façon diffuse.

THYROIDE: La thyroïde présente des lésions importantes: dans l'ensemble, c'est une thyroïde à cloisons conjonctives épaisses et scléreuses, à vésicules inégales, beaucoup étant trop petites; l'épithélium des vésicules est plus ou moins aplati, parfois endothéliforme; les cellules les plus hautes sont cubiques, jamais cylindriques; les noyaux sont très inégaux, souvent très augmentés de volume; ils paraissent plus chromophiles que normalement.

Dans ces vésicules, la colloïde est rarement normale; le plus souvent elle est diluée, très pâle, creusée, de vacuoles incolorables et inégales, qui peuvent être assez nombreuses pour lui donner un aspect spumeux;

ailleurs, elle se réduit à des gouttelettes acidophiles dispersées sur un fond incolore.

Le tissu conjonctif présente des altérations marquées; les longues cloisons conjonctives qui découpent la glande peuvent être œdémateuses ou bien parsemées de petites hémorragies interstitielles. La capsule fibreuse est très épaisse; mal délimitée sur sa face extérieure, elle se confond insensiblement avec les organes voisins.

En outre, ce tissu conjonctif présente des cellules en nombre très exagéré, partout avec des accumulations diffuses qui peuvent prendre une certaine importance dans la capsule. Ces infiltrats ont la structure habituelle, tantôt avec cellules rondes très prédominantes, tantôt avec une proportion plus ou moins forte de grandes cellules.

Ce granulome est certainement sclérogène: non seulement il a augmenté l'épaisseur de la capsule, mais encore on le voit, au moins en certains points, amener par atrophie la disparition de vésicules thyroïdiennes: l'analogie est complète avec ce qui se passe pour les muscles.

Il est à noter que les artères du corps thyroïde sont atteintes, à un degré léger mais net, d'endartérite d'aspect banal, alors que les artères des autres organes n'en présentent pas.

REINS: Néphrite épithéliale à peu près généralisée, mais assez peu intense; il n'y a guère que des cytolyses protoplasmiques du premier et du deuxième degré, quelquefois des dégénérescences granuleuses. Les cylindres sont peu nombreux et uniquement hyalins.

Les glomérules sont normaux. Très exceptionnellement, dans une région limitée d'une seule coupe, on trouve des glomérules scléreux du type inflammatoire de la glomérulo-néphrite.

Le tissu conjonctif paraît d'abord très sensiblement normal : cependant, de loin en loin, particulièrement autour des glomérules, on rencontre de grandes cellules histiocytaires isolées ou en tout petits amas. Dans le tissu conjonctif plus abondant des pyramides, les cellules sont plus nombreuses que dans le labyrinthe et présentent assez fréquemment des anomalies ; mais on ne trouve pas d'amas.

La congestion est assez intense.

Le *bassinet* présente une légère infiltration cellulaire des couches superficielles du chorion avec diapédèse trans-épithéliale : les éléments constituant cette infiltration sont très clairsemés, mais on y retrouve les mêmes formes que dans les autres organes, notamment la grande cellule histiocytaire épithélioïde à noyau irrégulier ; par places, assez nombreux mastocytes. La graisse du bassinet présente un certain degré de «Wucherungsatrophie».

SURRENALES : Le parenchyme surrénalien ne présente pas de lésions ; les spongiocytes sont très abondants. La congestion est assez marquée.

Il existe une légère réaction diffuse du tissu conjonctif de soutien : les cellules des sinusoïdes sont parfois turgescentes, et il y a une légère infiltration de cellules rondes, quelquefois agminées en petits amas.

La capsule propre est fortement épaissie et se perd extérieurement dans la graisse voisine. Cette graisse présente une atrophie extrême, les vésicules

ont disparu ou sont très réduites de taille et à leur place on trouve un tissu conjonctif lâche et œdémateux. Capsule et tissu adipeux régressés sont fortement infiltrés des éléments déjà décrits ; ces éléments assez fréquemment se groupent en amas parfois volumineux, où les grandes cellules sont nombreuses.

CŒUR : Lésions très légères, de même ordre que celles décrites dans le muscle, mais bien moins intenses : l'aspect n'est pas comparable. Ce sont des infiltrations diffuses très modérées, renforcées par endroits en amas formant des taches ne dépassant pas un volume médiocre. Ces amas se montrent surtout dans les grosses cloisons interfasciculaires ; mais on peut en trouver également, plus rares et plus petites, dans des cloisons très grêles :

La cytologie est celle que nous avons trouvée presque constamment dans la plupart des autres organes ; presque tous les amas montrent un grand nombre de cellules épithélioïdes monstrueuses.

Le muscle cardiaque lui-même ne montre pas d'altérations importantes. Par places, il est œdémateux ; les fibres en état hyperplasmique ne sont pas rares.

AORTE : L'aorte ne présente rien de particulier pour un homme de cet âge ; la sous-endothéliale n'est pas augmentée, elle montre cependant quelques petites taches graisseuses. L'adventice est très épaissie, assez fortement scléreuse et se continue insensiblement avec les tissus voisins et les muscles : l'infiltration cellulaire y est très marquée, diffuse ou en amas mal circonscrits ; les grandes cellules y sont très fréquentes avec les anomalies et les monstruosités souvent décrites.

CHAPITRE VI.

DIAGNOSTIC — DISCUSSION ESSAI DE CLASSIFICATION.

DIAGNOSTIC POSITIF. — Si nous résumons notre longue observation clinique et nos constatations anatomiques et histologiques, que nous avons tenu à relater, dans les chapitres précédents, aussi complètement que nous avons pu, quels résultats cardinaux retiendrons-nous?

Cliniquement, un processus insidieux et lent, mais inoxerable, survenu sans cause appréciable chez un homme de 35 ans, sans antécédents pathologiques bien particuliers, amène la mort en quelque dix-neuf mois. Les symptômes cliniques avaient été très particuliers: d'abord un gonflement douloureux, une véritable pseudo-hypertrophie, des muscles des membres, puis bientôt des lésions lichénoïdes et contusiformes de la peau recouvrant les masses musculaires atteintes; le gonflement musculaire diminuant progressivement et amenant une impotence fonctionnelle marchant très lentement mais devenue à la fin complète, en l'absence de toute symptomatologie paralytique d'origine nerveuse; des troubles de la respiration et de la déglutition dénotant une atteinte analogue du diaphragme et de muscles viscéraux lisses; un état subleucémique monocytaire, purement qualitatif pendant la plus grande partie de l'évolution, puis, dans les derniers jours de l'existence, se traduisant par une poussée numérique importante.

Anatomiquement, les lésions se résument en des infiltrations dans tout le tissu conjonctif d'éléments de diverse nature, leucocytoïdes et épithélioïdes, avec cellules géantes ou plus ou moins monstrueuses. Cette infiltration prédominait manifestement dans les muscles et à la peau, mais elle a été trouvée absolument généralisée à tout le système réticulo-endothélial: tissu conjonctif et tissu adipeux de toutes les parties du corps et de tous les organes, foie, organes lymphoïdes, sans hypertrophie notable. Cette granulomatose diffuse ne se montre nulle part destructrice: elle amène des atrophies, notamment dans la graisse et dans les muscles, mais soit par transformation des tissus interstitiels, soit par compression des éléments nobles, jamais par destruction, comme le font les tumeurs malignes; tous les organes adénoïdes sont ainsi transformés: leur cytologie est complètement modifiée, mais leur structure générale est conservée.

Un seul organe réticulo-endothélial a fait exception et s'est montré indemne de granulome: la moëlle diaphysaire; celle-ci s'est trouvée à l'examen aplastique à peu près complètement, en tout cas à un degré rarement approché, même dans les anémies les plus prononcées. Or, dans notre cas, il n'y eut pas d'anémie importante. Nous ne voudrions pas conclure hâtivement; l'examen des quelques fragments que nous avions prélevés ne permet pas d'induire que toute la moëlle de tous les os était dans le même état de fonction nulle; il est très possible que certaines parties de la moëlle aient compensé l'insuffisance des autres; mais on peut aussi se demander si cette suppléance n'a pas été fournie par les

autres organes du système réticulo-endothélial; il semble indiscutable que les monocytes du sang proviennent du granulome diffus, dont certains éléments tombèrent dans la circulation. Le système réticulo-endothélial étant doué de pouvoir hémogénique, chacun de ses constituants pouvant prendre, dans des conditions pathologiques, la fonction hémoleucopoïétique totale, il n'est nullement invraisemblable que le granulome ait fonctionné de la sorte, et ait fourni les hématies et les leucocytes, comme les monocytes, en la carence semblant absolue de la moëlle.

La généralisation du processus granulomateux n'apparaît pas comme la suite, et en quelque sorte la diffusion, d'un processus analogue d'abord local et partiel; tout porte à croire que le processus fut, dès le début, *généralisé;* il s'agissait d'une véritable «maladie de système», dans le sens le plus strict de l'appellation. Cette conception est confirmée par la constatation que nous avons faite, dès les premiers mois de la maladie, d'une transformation granulomateuse d'un ganglion lymphatique, pris par biopsie, — au hasard, car aucun ganglion n'était cliniquemen augmenté de volume, — transformation dès cette période complète, puisqu'il n'y a pas de différence reconnaissable entre l'état de ce ganglion et l'état de ceux qui ont été prélevés à l'autopsie.

Enfin, il n'a été relevé, à l'autopsie et sous le microscope, aucune autre lésion importante (mis à part la broncho-pneumonie terminale, survenue lorsque le sujet était dans un état tel qu'il est évident que l'épisode pulmonaire n'est venu abréger l'évolu-

tion que de quelques jours). C'est donc bien la granulomatose qui est responsable des phénomènes observés.

Nous n'avons pu retrouver aucune étude mentionnant, sinon les symptômes observés, du moins la constatation anatomique que nous avons faite. Par conséquent, il nous a fallu créer un mot pour désigner cette maladie. En nosologie, les seules appellations valables sont celles qui sont basées sur l'étiologie. Dans le cas présent, toute notion causale nous fait complètement défaut; malgré nos essais de la déterminer, nous ignorons complètement l'origine de la maladie que nous avons observée. Il nous a donc fallu nous rabattre sur une désignation, le plus brève possible, qui fasse saisir la nature anatomique et l'allure évolutive de la maladie; c'est pourquoi nous proposons celle de «*Réticulo-granulomatose diffuse maligne*».

* * *

COUP D'ŒIL D'ENSEMBLE SUR LES MALADIES RETICULO-ENDOTHELIALES SYSTEMATISEES. — Faute de connaître l'étiologie, nous allons être également très gêné pour classer cette affection et déterminer la place qu'elle doit occuper dans la nosologie générale; ce sera d'autant plus difficile que toutes les maladies avec lesquelles on pourra la confronter sont des maladies de cause inconnue; Leucémies, Lymphogranulomatose maligne de PALTAUF-STERNBERG, Mycosis fongoïde, Dermatomyosite, Réticulo-endothélioses de GAUCHER et de NIEMANN-PICK. Nous devrons nous contenter d'analogies et de différences *anatomiques*, et nous ne nous

dissimulons pas que notre effort ne pourra aboutir qu'à des résultats provisoires et que tout sera à remettre en chantier, lorsque l'étiologie de ces maladies sera établie.

Ce n'est point arbitrairement que nous groupons ces maladies en des chapitres nosographiques voisins; elles possèdent de nombreuses analogies, — d'ailleurs relevées et rapprochées les unes des autres depuis longtemps, par NANTA notamment.

D'abord, ce sont des maladies dont l'*étiologie* nous est totalement inconnue; si l'on peut induire de nombreuses présomptions que leur origine est microbienne, tous les essais pour découvrir le ou les microbes responsables sont restés complètement vains; nul ne peut affirmer à l'heure actuelle qu'elles sont réellement dues à un germe vivant; il est très possible que la forme que nous considérons actuellement comme une soit en réalité, causalement, double ou multiple; il est non moins vraisemblable que l'on soit obligé un jour de réunir ce que nous séparons aujourd'hui et de considérer comme variétés d'une même maladie des formes que nous regardons comme des entités.

Chacune de ces maladies a une évolution de *durée* extrêmement variable mais presque toujours longue. On n'en connait guère de formes atténuées et l'on peut considérer leur *pronostic* comme inexorablement fatal, quel que soit le traitement employé.

Toutes ces maladies sont unies à la base par leur *pathogénie,* puisque, dans toutes, les lésions dépendent du système réticulo-endothélial, soit exclusivement, soit avec une prédominance très marquée. En l'absence de notion étiologique, la seule base de

classement que nous ayons ne peut être que morphologique; la seule classification actuellement valable sera fondée sur la nature histologique des diverses maladies. Si, dans toutes, les lésions se résument en des proliférations en quelque sorte indéfinies d'éléments d'origine réticulo-endothéliale, ces profilérations sont suffisamment diverses par leur nature et leurs localisations pour imprimer un cachet particulier aux manifestations symptomatologiques et permettre ainsi de les réunir en des groupes plus ou moins naturels, qu'il sera généralement possible de distinguer les uns des autres.

La distinction des différentes maladies de ce vaste groupement va se faire de la manière que nous avons indiquée plus haut, d'une part, d'après la nature des éléments hyperplasiques, d'autre part, d'après les localisations des phénomènes hyperplasiques; mais, dans tous les cas, ces maladies ont un caractère commun; elles n'apparaissent jamais comme réellement localisées; dès les premières manifestations, elles s'étendent à tout le système réticulo-endothélial, ou du moins à une partie importante de ce système; jamais on ne peut les saisir à un stade local. Il y a là un caractère commun de la plus grande importance: ce sont des «*maladies de système*».

* * *

Voilà donc les raisons que nous avons de rapprocher en un vaste groupement les diverses «maladies réticulo-endothéliales» de système; toutes ces maladies ont une série de caractères communs. Mais elles possèdent également des caractères particuliers

qui vont permettre d'en distinguer des entités, au moins provisoires, de tailler des chapitres dans ce vaste groupement, ou, si l'on veut, de séparer les unes des autres les diverses «espèces» d'un «genre» commun.

Une première division s'impose: dans certaines maladies, l'hypergenèse réticulo-endothéliale aboutit à la formation d'éléments tous pareils ou du moins tous semblables et ayant la même signification morphologique; deux groupes de maladies entrent dans ce sous-groupement:

d'une part, les éléments résultants sont mobiles, tombent dans la circulation et modifient, quantitativement et qualitativement, la formule du sang: ce sont les *Leucémies;*

d'autre part, les éléments hyperplasiques restent sur place et encombrent les espaces des tissus réticulo-endothéliaux où ils sont nés; et la chose se passe dans ces deux maladies, si voisines l'une de l'autre, la maladie de GAUCHER et la maladie de NIEMANN-PICK, que l'on pourrait réunir sous le nom de *«Réticuloses».*

D'autres maladies réticulo-endothéliales systématisées sont d'une tout autre essence: les éléments résultant de l'hypergenèse réticulo-endothéliale ne sont plus tous monomorphes; ce sont des éléments divers, les uns semblables aux cellules sanguines, avec toutes leurs formes possibles, les autres, plus ou moins atypiques ou monstrueux, mais cependant homologuables aux divers éléments fixes du tissu conjonctif, normal

ou enflammé. Donc, ici, nous retrouvons le caractère morphologique fondamental des inflammations: le polymorphisme cytologique. En cela, ces maladies méritent d'être unies sous le nom de «*Granulomatoses*».

Dans ce groupe, seront compris:

La *Lymphogranulomatose maligne* de PALTAUF et STERNBERG, dénomination qui tend de plus en plus à remplacer celle de «Maladie de HODGKIN», qui n'a pour elle que son ancienneté;

le *Mycosis fongoïde*;

la *Dermato-myosite*, si tant est que cette individualisation mérite de persister et ne doive pas être remplacée un jour, partie par les leucémies avec manifestations cutanées et musculaires, partie par la maladie que nous étudions;

enfin, la *Réticulogranulomatose diffuse maligne*.

* * *

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES GRANULOMATOSES. — Ici, la nature du granulome ne constitue pas le facteur le plus important du diagnostic. Il est possible, mais nullement certain que, par la suite, on trouve les caractères discriminants des différentes granulomatoses dans la structure et la cytologie de leurs granulomes. En attendant, les granulomes, malgré certaines particularités assez nettes, sont les uns et les autres constitués par des cellules tellement nombreuses et variées que l'on ne peut que trouver des analogies et des ressemblances multiples dans les

uns et les autres. La répartition des lésions et l'allure générale de la maladie constituent des éléments d'appréciation et de diagnostic infiniment plus nets.

La Lymphogranulomatose maligne de PALTAUF-STERNBERG, toute diffuse, toute «réticulo-endothéliale» qu'elle soit, ne prédomine pas moins aux organes adénoïdes, au moins dans la grande généralité des cas. De plus, elle évolue par poussées successives et ses lésions ont tendance à prendre une disposition nodulaire, pour aboutir à une double destinée évolutive, la nécrose et la sclérose.

Le Mycosis fongoïde est une affection à caractères moins tranchés; les formes en sont multiples et les transitions plus nombreuses avec les autres maladies réticulo-endothéliales systématisées, avec les leucémies et même avec les tumeurs. En l'état actuel des choses, c'est encore le tableau clinique qui constitue le caractère le plus frappant. On peut le considérer comme une réticulo-granulomatose à prédominance cutanée.

La Dermato-myosite, telle que l'ont vue la plupart des auteurs, serait la réticulo-granulomatose systématisée du tissu réticulo-endothélial de la peau et des muscles. Il est probable que l'on a confondu avec cette maladie ainsi définie des cas un peu particuliers de leucémies et il est possible que la complète généralisation que nous avons constatée dans le cas que nous étudions ait échappé aux auteurs qui nous ont précédé.

Enfin, la Réticulogranulomatose diffuse maligne apparaît comme la plus généralisée au système réticulo-endothélial de tout le groupe.

* * *

Les maladies réticulo-endothéliales, nous l'avons déja signalé en passant, présentent très fréquemments des *formes de transition entre elles*. De plus, elles constituent le passage entre les inflammations et les tumeurs, empruntant des caractères aux unes et aux autres.

Rappeler toutes les observations des formes imprécises serait allonger démesurément ce chapitre, sans intérêt immédiat pour le sujet qui nous occupe; nous voulons ici nous borner à une énumération aussi compendieuse que possible, uniquement destinée à situer notre affection à la place qu'elle nous semble devoir occuper.

Notre cas est d'ailleurs un bel exemple des transitions que l'on peut rencontrer entre les maladies du même groupe. Il unit en quelque sorte la réticulogranulomatose maligne d'une part, grâce à sa cytologie, à la Lymphogranulomatose maligne type PALTAUF-STERNBERG (par l'intermédiaire des formes prédominantes dans le tissu conjonctivo-vasculaire) — d'autre part au Mycosis fongoïde, grâce à ses lésions cutanées importantes —, d'autre part encore, aux Leucémies, grâce à sa formule hématologique, que nous avons constatée et dont nous avons suivi les variations et grâce à la poussée subleucémique de la période terminale.

Ce cas, à lui seul, projette une certaine lueur sur la pathogénie des leucémies et contribue d'une manière qui ne nous semble pas négligeable à la compréhension de leur signification morphologique: les leucémies nous apparaissent comme des maladies déterminées par l'hypergenèse du système réticulo-endothélial dans sa fonction hémoleucopoïétique. Ses divers constituants, à peu près spécialisés dans une fonction déterminée à l'état adulte normal, reprennent, tous ou certains d'entre eux seulement, leur fonction hémogénique totale qu'ils ne détenaient plus qu'à l'état potentiel et contribuent à l'accroissement désordonné du nombre des éléments passant dans le sang.

Trois formes principales peuvent être constatées, suivant que la fonction hémogénique qui prend le pas sur les autres est lymphoïde, myéloïde ou monocytaire; les leucémies ne sont pas des maladies du sang, mais bien des maladies de la fonction leucopoïétique du système réticulo-endothélial, avec symptômes sanguins subséquents.

Ici, la poussée leucémique n'a eu qu'une importance secondaire dans le tableau clinique. On trouve des formes inverses, dans lesquelles la leucémie a donné des déterminations soit cutanées [(leucémides) PINKUS, NÆGELI, NANTA], soit musculaires (NANTA, FOLTZ), soit à la fois cutanées et musculaires [NANTA; certains cas de «dermatomyosites? (UHRBACH.)]

Ce ne sont que des cas particuliers dûs à l'exagération d'un processus commun dans toutes les leucémies; dans toutes les leucémies, le tissu conjonctif

commun s'infiltre des éléments leucémiques, par prolifération locale, au moins pour la plus grande part; l'exagération de ce phénomène banal peut aboutir à des accumulations cellulaires d'allure tumorale.

Notre réticulogranulomatose diffuse maligne se rapproche du mycosis fongoïde par l'intensité des manifestations cutanées. Les différences structurales, topographiques et cytologiques des deux granulomes, à elles seules, empêcheraient cependant la confusion entre les deux affections. Mais il y a plus net encore: le mycosis est une maladie surtout cutanée; la réticulogranulomatose diffuse maligne, une maladie absolument généralisée. Mais entre ces deux entités, les rapprochements sont nombreux et faciles à établir: le mycosis, au moins à la longue, peut s'accompagner de granulomatose du foie et de la rate; il peut donner lieu à des localisations ganglionnaires, mais c'est loin d'être la règle; il peut modifier la formule sanguine et lui donner une allure subleucémique, comme l'ont signalé Louis BERGER et Arthur VALLÉE, et précisément, ces auteurs mentionnent que, dans ces cas, comme dans le nôtre, c'est une monocytose sanguine qu'ils ont trouvée; cela ne nous paraît guère surprenant, puisque dans les deux ordres de faits, les granulomes, pour si différents qu'ils se montrèrent, aboutissaient l'un et l'autre à l'hypergenèse de monocytes histiocytaires.

Les différences entre la réticulogranulomatose maligne diffuse et la lymphogranulomatose maligne type PALTAUF-STERNBERG sont peut-être moins mani-

festes à première vue, surtout si l'on évoque les aspects si variés que peut présenter cette dernière affection; les formes en sont presque infinies, avec toutes les transitions possibles avec les autres maladies du groupement: il y a des lymphogranulomatoses malignes à détermination cutanée; il est très fréquent de constater des modifications atypiques de la formule sanguine, que l'on qualifie souvent de «pseudo-leucémiques» ou de «subleucémiques». Il n'est pas très rare de rencontrer des cas dans lesquels le granulome ne prédomine pas dans les organes lymphoïdes, mais bien dans le tissu conjonctif commun, ou bien dans le tissu cellulo-adipeux, laissant indemnes ou peu touchés la rate et les ganglions lymphatiques, même ceux qui sont inclus dans le tissu cellulo-adipeux, siège de la masse pseudo-tumorale.

Il nous a semblé cependant que les différences entre les deux affections sont profondes et essentielles. La réticulogranulomatose diffuse maligne est beaucoup plus diffuse; dès le début de l'affection, elle s'est manifestée comme tout à fait généralisée; son granulome est tout à fait diffus; jamais il ne forme d'amas donnant l'apparence de tumeurs, déformant l'organe, en masses limitées, au moins macroscopiquement. S'il s'est montré sclérogène, ce fut d'une façon tout à fait diffuse; jamais nous ne l'avons vu aboutir à la nécrose.

* * *

RAPPORTS DES MALADIES RETICULO-ENDOTHELIALES SYSTEMATISEES ET LE CANCER. — Il nous reste encore à jeter un coup d'œil sur les rapports entre les affections qui nous

occupent et les tumeurs malignes. De fait, sans même faire état des formes de passage (sarcomes lymphoblastiques s'accompagnant d'un degré plus ou moins marqué de leucémie, — ou bien mycosis fongoïdes devenant tumoraux, par exemple), elles présentent plusieurs points de ressemblance avec les cancers; la prolifération indéfinie des cellules produites par hyperplasie et leur pronostic inexorable ne pouvaient pas ne pas frapper l'attention des anatomopathologistes comme celle des cliniciens. Depuis longtemps, on a dénommé les leucémies les «Cancers du sang»; plusieurs auteurs, des Américains surtout (HANDCOOCK-DUBUQUE, A. SCOTT WARTHIN . . .) confondent les Granulomatoses malignes avec les cancers.

Il y a là, très certainement, une erreur et une erreur grave, parce qu'elle ne tient pas compte des notions fondamentales de la pathologie générale. La nature et l'évolution des deux groupes de lésions sont complètement et essentiellement différentes. Le cancer, quelle que soit sa variété, est une maladie d'abord locale; tout l'édifice des cellules tumorales se constitue en partant d'une seule cellule, indéfiniment fertile; les maladies réticulo-endothéliales systématisées sont d'emblée des affections plus ou moins complètement généralisées. C'est même la raison pourquoi le pronostic éloigné de ces affections est plus inexorablement fatal que celui du cancer; le plus souvent d'évolution plus lente que ce dernier, moins malignes, ou moins «virulentes», si l'on veut, elles amènent la mort, tôt au tard, mais inévitablement. Toute thérapeutique manque encore, pour les unes comme pour

l'autre; mais par les actions locales, exérèse ou agents physiques, on peut supprimer une tumeur maligne, tant qu'elle est restée à l'étape locale, — ce qu'on ne peut espérer pour les maladies de système.

Le cancer épand dans le voisinage de son point de naissance et envoie à distance plus ou moins grande des cellules dérivant toutes d'une souche unique, qui se multiplient à leur tour, dans les tissus les plus divers, édifient de nouveaux cancers, qui ont les caractères du cancer primaire, et détruisent les organes que les hébergent; les Maladies réticulo-endothéliales systématisées transforment beaucoup plus qu'elles ne détruisent et ne transforment pas n'importe quel tissu, mais uniquement des tissus appartenant au système réticulo-endothélial.

Enfin, pour nous borner aux caractères les plus évidents, nous nous contenterons d'en énoncer encore un dernier: dans le cancer, toutes les cellules partant d'une souche unique, l'édifice tumoral tout entier sera constitué par une seule espèce cellulaire, ses éléments ne variant que dans les limites d'une différenciation plus ou moins poussée; au contraire, dans un grand nombre de Maladies réticulo-endothéliales systématisées, les Granulomatoses malignes, les éléments sont multiples, de formes et de natures différentes. Les Leucémies et les «Réticuloses» ne possèdent pas ce caractère — les deux autres caractères suffisent d'ailleurs à les différencier des tumeurs —, c'est pourquoi nous en formons un groupe, proche mais distinct de celui des Granulomatoses malignes. On pourrait considérer ce groupe formant une transition entre les Granulo-

matoses malignes et les Tumeurs, mais ne se confondant ni avec les unes ni avec les autres.

* * *

Arrivé au terme de notre tâche, nous éprouvons le besoin de nous excuser de n'avoir pas su être plus bref. Puisque nous avions eu l'occasion, sinon d'observer une maladie complètement inconnue, tout au moins de faire des constatations conduisant à une compréhension neuve et plus large, on voudra bien nous pardonner d'avoir tenu à relater toutes nos remarques, exposer nos arguments et chercher à introduire la *Réticulogranulomatose maligne diffuse* à sa place logique dans une classification raisonnée des Maladies réticulo-endothéliales systématisées.

CONCLUSION.

La description que nous avons tentée de la «Réticulogranulomatose maligne diffuse», repose sur un seul cas que nous avons pu suivre de longs mois et que nous nous sommes efforcé d'étudier aussi complètement que possible.

* * *

I. Les symptômes principaux que nous avons relevés ont été:

1° Une éruption persistante, d'un type spécial, consistant en une infiltration dure et contusiforme, par larges placards kératosiques diffus, surtout importants aux faces d'extension des membres;

2° un empâtement des masses musculaires des membres qui augmentèrent d'abord de volume — en même temps qu'elles devenaient douloureuses et que l'impotence s'installait, sans aucune atteinte nerveuse —, pour enfin subir une atrophie avec sclérose; les masses musculaires ont été prises les unes après les autres; l'atteinte d'un groupe de muscles une fois faite, il n'y eut plus de guérison et l'évolution aboutit inexorablement à l'impotence de ce groupe;

3° des troubles de la déglutition et de la respiration qui démontraient la possibilité d'une atteinte de muscles viscéraux;

4° une hyperesthésie extrême, cutanée et musculaire profonde; des douleurs de la langue;

5° enfin, un état pseudo-leucémique du sang, consistant en un taux fortement exagéré de monocytes; il y eut une poussée subleucémique dans les derniers jours de la maladie.

Les phénomènes généraux restèrent toujours à l'arrière-plan: la température fut toujours voisine de la normale; il n'y eut point d'albuminurie; pas d'augmentation de volume appréciable ni des ganglions ni de la rate; le cœur se maintint bon jusqu'à la phase ultime de la maladie; celle-ci aboutit à une cachexie d'un type particulier et fut interrompue par une broncho-pneumonie terminale.

II. Toutes les tentatives que nous avons faites pour établir l'étiologie de cette affection sont restées complètement infructueuses; elles ont tout de même servi à démontrer que la maladie ne relevait ni de la tuberculose, ni de la syphilis, ni d'une autre cause connue.

III. Les lésions constatées ont consisté en une atteinte de tout le système réticulo-endothélial, transformé en un tissu de granulation qui n'était pas sans analogie cytologique avec celui de la lymphogranulomatose maligne.

Les lésions prédominèrent, durant tout le cours de la maladie, à la peau et aux cloisons interfasciculaires des muscles; mais, dès le début, elles furent généralisées (biopsie d'un ganglion); à l'autopsie, elles étaient manifestes dans les ganglions et la rate, mais faciles à trouver encore dans tout le tissu conjonctif de tout l'organisme.

Cette généralisation complète, mais strictement limitée au tissu réticulo-endothélial, permet de distinguer notre maladie de la lymphogranulomatose maligne; elle nous a paru le caractère dominant et pour cela même mériter de dénommer l'affection, faute de pouvoir fonder cette appellation sur l'étiologie.

La moëlle osseuse diaphysaire ne montrait pas de lésion granulomateuse. Par contre, elle était frappée d'une aplasie totale. Cette aplasie fait contraste avec l'état du sang qui ne subit à aucun moment de diminution du nombre de ses éléments, au contraire; il est probable que c'est la moëlle du tissu spongieux qui suppléa à la déficience de la moëlle diaphysaire; mais la question se pose (à laquelle, malheureusement, nous ne pouvons répondre) de savoir si le tissu réticulogranulomateux n'a pas joué un rôle hémopoïétique au moins accessoire. En tout cas, il nous a paru certain que c'est lui qui fournit les monocytes sanguins.

IV. Nous n'avons trouvé dans la littérature aucune description nosographique superposable à la nôtre. Il semble pourtant bien que, parmi les rares cas signalés de «dermato-myosites», quelques-uns au moins soient à homologuer à la maladie que nous décrivons. Du moins, nous aurons eu la fortune de démontrer qu'il ne s'agit point d'une affection localisée, mais d'une maladie réticulo-endothéliale absolument systématisée.

Cela nous paraît justifier l'introduction du terme nouveau que nous proposons.

Notre observation aura sans doute encore le mérite d'ouvrir un chapitre qu'il faudra placer, semble-t-il, au voisinage de celui de la Lymphogranulomatose maligne et du Mycosis fongoïde, — au moins en attendant que, la notion étiologique enfin acquise de ces maladies, une tout autre classification s'impose.

Peut-être enfin voudra-t-on lui attribuer une certaine valeur pour la compréhension des Leucémies, notamment de la Leucémie à monocytes.

VU : Le doyen de la Faculté
P. MERKLEN

VU : Le président de Thèse
L. GERY

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
J. DRESCH

BIBLIOGRAPHIE.

A. Généralités sur le tissu réticulo-endothélial et sa pathologie.

ASCHOFF (L.) : Das reticulo-endotheliale System. **Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.** T. XXVI. 1924.

BINGEL : Monocytenleukaemie ? **Deutsche medizinische Wochenschrift.** p. 1503. 1925.

BLOOM (W.) : Splenomegaly (type Gaucher) and lipoïd - histiocytosis (type Niemann) **Americ. Journal pathol.** T. I, p. 595. 1925.

EWALD (O.) : Die leukaemische Reticulo-endotheliose. **Deutsche Archive für klinische Medizin.** T. CXLII, p. 222. 1923.

HAYEM et LIAN : A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires. **Bullet. et Mém. de Soc. méd. Hôp. de Paris.** 9 Mars 1900.

HUDELO et CAILLAU : Le tissu réticulo-endothélial normal et path. **Annales de Dermat. et de Syphilogr.** 1923 Janvier.

MANDELBAUM (F. S.) and DOWNEY : The hystopathology and biology of Gaucher's disease. **Fol. haematologica arch.** T. XX, p. 139. 1916.

MASSON (P.) : Essai sur les tumeurs naeviques. **Bullet. Ass. franç. pour l'Etude du Cancer.** Juillet 1921.

MERKLEN (Pr.) et WOLF (M) : Leucémies à monocytes. **Revue de Médecine.** 1928. N° 2, p. 153—208 (2 fig.).

OBERLING (Ch.) : Le système réticulo-endothélial. **Titres et travaux scientifiques.** p. 95—114 (21 fig.) 1928.

OBERLING (Ch.) : La maladie de Gaucher. **Annales d'Anatomie pathol.** T. III, fasc. 4, 1924.

OBERLING (Ch.) : Le système réticulo - endothélial. **Annales d'Anatomie pathol.** T. I, fasc. I, 1924

PAUTRIER et LEVY : Les Echanges dermo - épidermiques. **Annales de Dermat. et Syph.** Décembre 1924.

WARTHIN (A.-S.) : The genetic neoplastic relationships of Hodgkin's, disease, aleukaemic and leukaemic, lymphoblastoma and mycosis fongoïdes. **Annals of Surgery (Philadelphia).** Vol. XCIII, p. 153—164. 1931.

B. Lymphadénies cutanées.

ARNDT (A.): Zur Kenntnis der leukaemischen und aleukaemischen Lymphadenose der Haut. **Dermatologische Zeitschrift.** Ergänzungshefte 1911, p. 1—127.

BERGER L. et VALLÉE (A.). Le mycosis fongoïde : une réticulo-endothéliose de la peau. **Presse médicale,** 5 Février 1930, p. 177 (3 fig.).

BESNIER : Lymphadénie pernicieuse. **Annales de Dermatologie.** 1889, p. 547—555.

BOSELLINI : Ueber Lymphodermien und Mycosis fongoïdes. **Archiv für Dermat. und Syphilis.** 1911, p. 83—128

CLERC (A.) : La Lymphadénie typique ; atypique ; cutanée. **Presse médicale,** N° 32, 33, 37. 1910.

FRÖHLICH : Ein seltener Fall von Pseudoleukaemie. **Wiener mediz. Wochenschrift.** 1893. p. 285, 331, 422.

NANTA (A.) : Etude des lympho- et myélo-dermies. **Thèse 1912.**

NANTA (A.) : Etude synthétique des lympho- et myélo-dermies. **Annales de Dermatologie et Syphilographie.** Octobre, novembre et décembre 1912.

NANTA et CHATELLAN : Lymphogranulomatose cutanée hyperkératosique initiale. **Bullet. Soc. Franç. de Dermat. et Syphil.** 1924, p. 53.

PAUTRIER (L. M.), DISS et LANZENBERGER : Lésions cutanées vésico-bulleuses papuleuses et à type de nodosités sous-cutanées, passagères, allant histologiquement vers le mycosis fongoïde, chez un malade atteint de lymphocytome. **Bullet. Soc. Franç. de Dermat. et de Syph.** T. XXXIII, 1926 Décembre, p. 763—788.

PAYENNEVILLE et CAILLAU : Etude d'un cas de leucémie cutanée de forme mixte avec généralisation secondaire et syndrome leucémique terminal. **Annales de Dermat. et de Syph.** Août 1930. T. N° 8, p. 866—884 (4 fig.).

PINCUS : Ueber die Hautveränderungen bei lymphatischen Leukaemien und Pseudoleukaemien. **Nothnagels-Sammlungen.** 1901. N° 8, T. I, p. 64.

RIEUX (J.) : **Hématologie Clinique,** 1924. Chapitres II et III. p. 456—559.

SAALFELD : Sur les localisations cutanées de la lymphogranulomatose. **Archiv für Dermat. und Syph.** 1924. T. CXLVIII, p. 158.

SPILLMANN (L.), WATRIN (J.) et DROUET. A propos d'un cas de mycosis fongoïde. **Bullet. Soc. Franç. Dermat. Paris,** 1924. T. XXXI. (Réunion Nancy), p. 28—30.

WEILL (P. E.) et BLOCH (M.) : Maladies du sang et des organes hématopoïétiques. **Précis de Pathologie médicale.** 1924 (Masson). Chap. I, p. 179—197.

C. Lymphadénies musculaires : Dermatomyosites.

Adler : Besondere Form von Neuromyositis. **Deutsche Med. Wochenschrift.** 1894, p. 233.

Allan (W.) : Dermatomyosite ou sclérodermie ? **Archiv of Dermat. and Syph.**, vol. XIX, février 1925, p. 265 (3 fig.).

Bauer (J.) : Un cas de polymyosite hémorragique aiguë. **Deutsche Archiv. für klin. Med.** 1899. Bd. 66 (2 pl. en couleur).

Davison : Dermatomyosites. **Archiv. of Dermat.** Févr. 1929, p. 255.

Foltz (P.) Sur une singulière localisation musculaire et gastrique de la lymphadénie chronique. **Il Policlinco.** Août 1927, fasc. 8, p. 389—393 (2 fig.).

Kaufmann (E.) : Dermatomyosite **Lehrbuch der speziellen path. Anatomie für Studierende und Aerzte.** T. II, 1922, p. 124.

Lommel (F.) : Polymyosıtis und Dermatomyositis **Handbuch der inneren Medizin.** T. II, 1926, p. 208.

Lorenz : Polymyositis. **Nothnagels Handbuch.** Bd. 41, T. III, Abt. I, p. 308.

Marinesco (G.), Dracanesco (S.), Façon (E.) : Contribution à l'Etude de la Dermatomyosite. **Annales de Médecine.** Juillet 1931. T. XXX, N° 2, p. 145—162 (4 fig.).

Meyenburg (H. von) : Les polymyosites non purulentes et la dermatomyosite. **Handbuch der speziellen path. Anatomie und Histologie.** T. IX, 1929 (1 fig.), p. 502.

Nicolau (St.) : Deux cas de poïkilodermie myopathique **Réunion neurolog.** Strasbourg 1929.

Oppenheim (H.) : Zur Dermatomyositis. **Berliner klinische Wochenschrift,** N° 37, 1903.

Petges, Mogneau, Lecoulant, Delas. Poïkilodermie et polymyosite, poïkilo-dermatomyosite) ? **Bullet. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.** 1929, p. 817– 823.

Rosenblath (W.) : Ein seltener Fall von Erkrankung der kleinen Arterien, der Muskeln und Nerven, der klinisch als Dermatomyositis imponierte. **Zeitschrift für klinische Medizin.** Bd. XXXIII, p. 546.

Thorel (Ch.) : Dermatomyositis und Neuromyositis. **Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und path. Anatomie.** 1899. T. VI, p. 684—692.

Uhrbach (E.) : Dermatomyosite pseudoleucémique **Archiv. für Dermat. und Syph.** Vol. CLXII, cahier I, 1930, p. 27 (2 fig).

Wassilieff et Eytoide : Un cas de dermatomyosite. **Roussk. klinik.** N° 5556. Nov.-Dez. 1928, p. 584—594.

Fig. 1. — Les lésions cutanées, dans leur plein développement, 16 mois après le début apparent de la maladie. — Avant-bras droit.

Fig. 2. — Les lésions cutanées en plein développement ; détail de la face externe de la cuisse droite.

Fig. 1

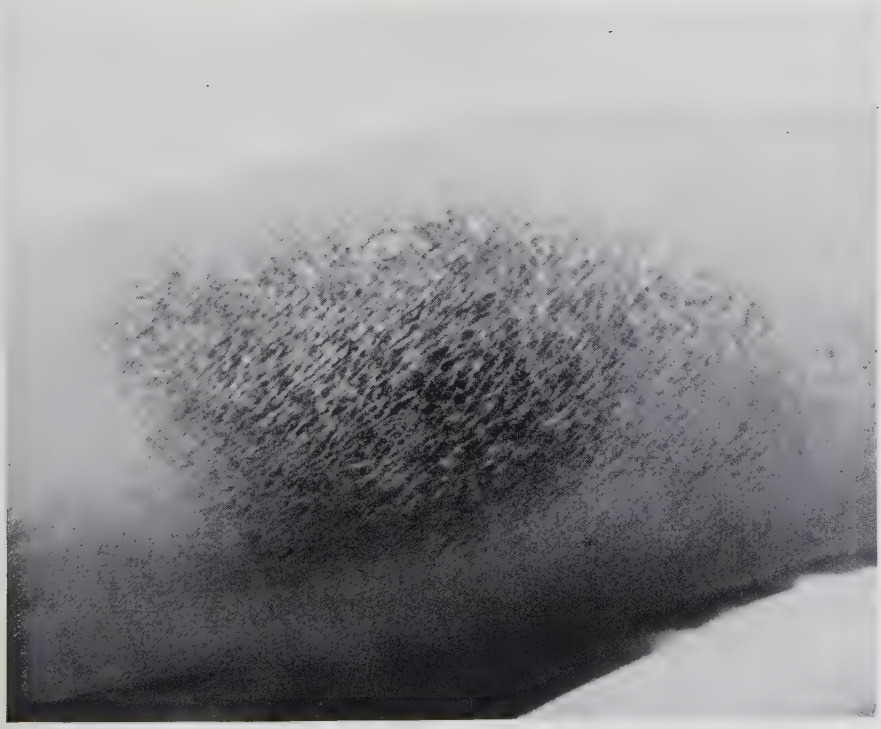


Fig. 2

Fig. 3. — La *première biopsie musculo-cutanée* (N° K/7322), vue d'ensemble à un grossissement de loupe (G = 7/1).

e = *Epiderme,* atrophié, à peu près dépourvu de cônes interpapillaires, plissé et hyperkératosique.

d = *Derme,* montrant de nombreux infiltrats en amas irréguliers.

h = *Hypoderme,* atrophie de la graisse ; infiltrats abondants et volumineux, dont beaucoup montent du muscle vers le derme sous forme de colonnes ; vers la droite, près du derme, un gros vaisseau est presque indemne d'infiltration.

a, a' = *Aponévroses,* interrompant presque partout les colonnes d'infiltrats.

m = Partie superficielle du *muscle* extrêmement infiltré de cellules et dont on ne peut voir les détails à ce grossissement, tout étant confondu en une masse sombre.

Fig. 4. — Un fragment *musculo-cutané,* prélevé à l'autopsie et photographié *au même grossissement* (G = 7/1).

Les lettres ont la même signification que pour la Fig. 3 Les lésions n'ont pas changé d'aspect et de nature, mais elles sont plus avancées ; l'atrophie de la graisse de l'hypoderme, notamment, est très accusée ; la disposition en colonnes des infiltrats a complètement disparu, les muscles également sont très atrophiés.

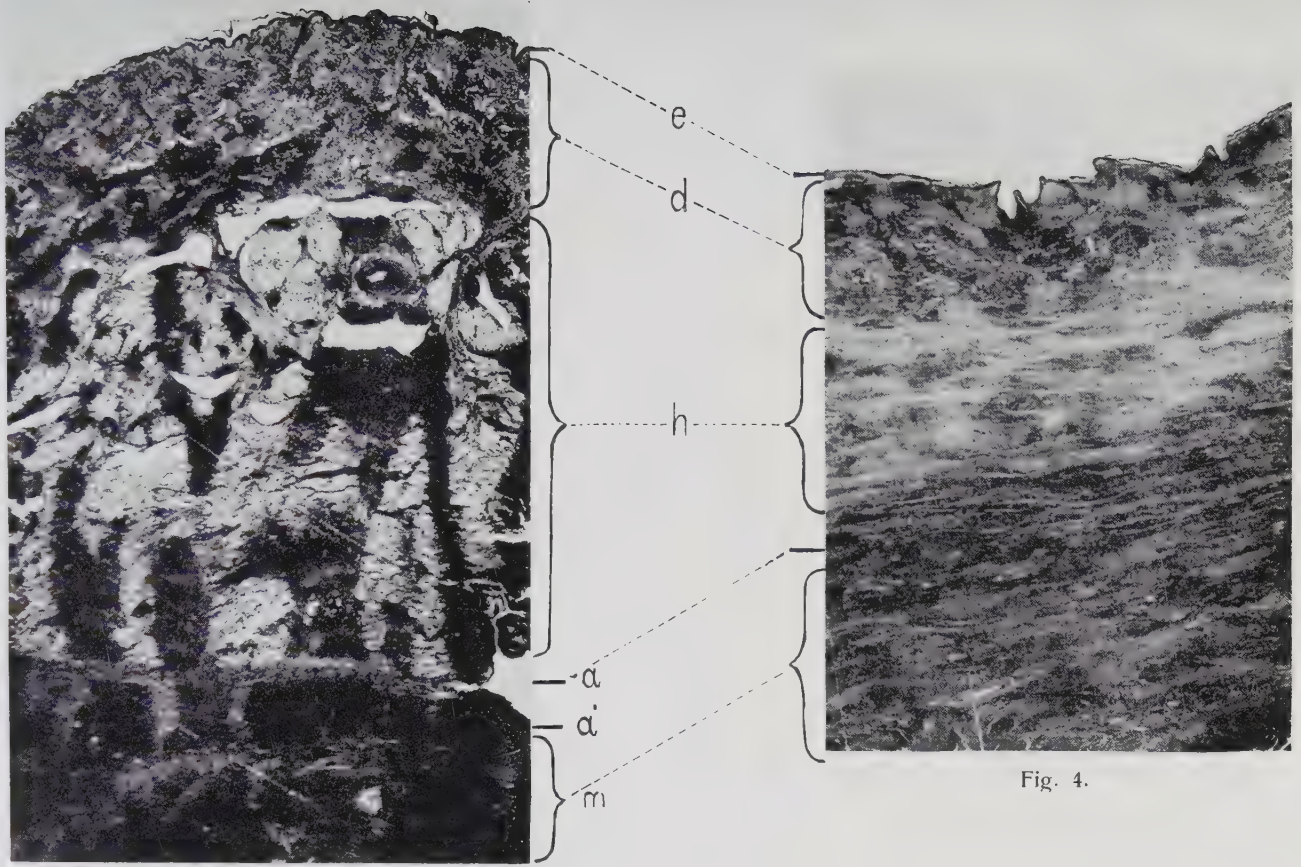


Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5. — Un point du *derme* (coupe de peau prélevée à l'autopsie) où le granulome est dense (fort grossissement) pour montrer sa constitution : éléments lymphocytoïdes soutenus par une trame réticulée ; certains éléments présentent des anomalies variées ; les lymphocytoïdes sont mêlés à des cellules libres montrant les mêmes anomalies que les éléments fixes, dont elles dérivent d'ailleurs. Il n'y a aucun arrangement particulier dans l'amas granulomateux, aucune disposition folliculaire. L'analogie avec la constitution du granulome de la maladie de Paltauf-Sternberg est frappante à ce grossissement.

Fig. 6. — Un point de l'*hypoderme* (coupe de peau prélevée à l'autopsie ; — même grossissement), en dehors des amas diffus de granulome dense, correspondant aux parties claires de la Fig. 4. Les lésions sont très nettes : infiltration discrète de lymphocytoïdes, cellules fixes volumineuses et souvent anormales. Dans ce point, la *résorption de la graisse* est très avancée ; on reconnaît pourtant des vésicules graisseuses atrophiques ; elles se transforment peu à peu en éléments réticulo-endothéliaux plus ou moins monstrueux et s'intègrent au processus granulomateux. — Les *endothéliums vasculaires* participent irrégulièrement à la lésion : certains capillaires (par exemple, celui qui est coupé longitudinalement près de l'angle inférieur droit) ont un endothélium normal, — d'autres au contraire (par exemple, celui que l'on voit au-dessous du centre de la photographie) l'ont manifestement turgescent.

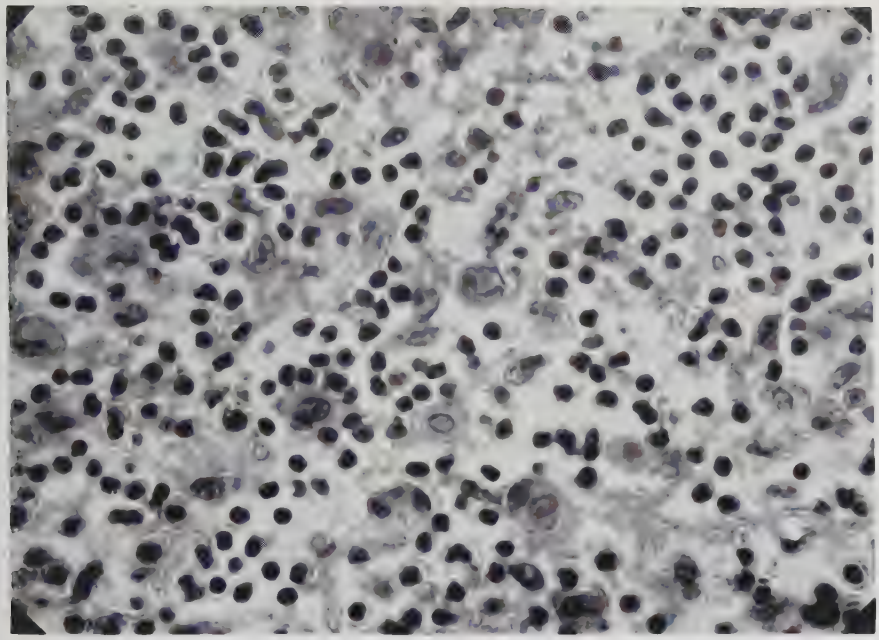


Fig. 5

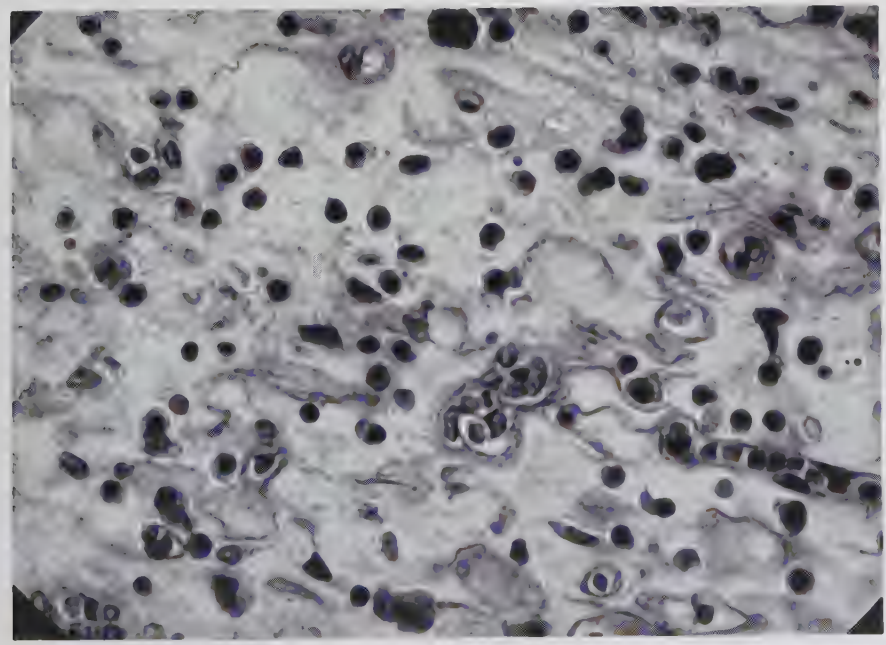


Fig. 6

Fig. 7. — La *langue,* vue d'ensemble à un très faible grossissement (G = 28/1): infiltration diffuse du chorion, surtout marquée dans les parties superficielles: infiltration diffuse beaucoup plus intense du muscle.

Fig. 8. — Le *muscle lingual,* vu à un grossissement moyen (G = 120/1), pour montrer l'infiltrat granulomateux dissociant les faisceaux.

Fig. 7

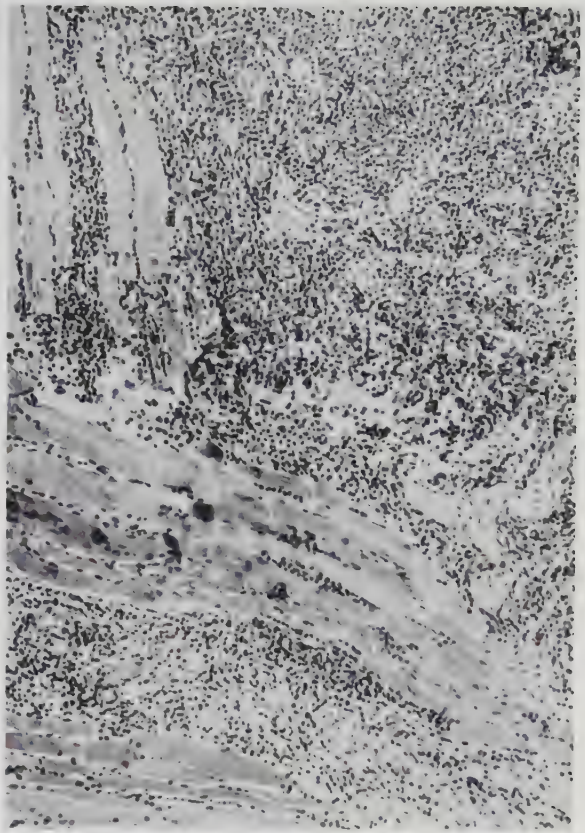


Fig. 8

Fig. 9 — Un *ganglion lymphatique,* vu en totalité à un très faible grossissement (G = 19/1). Sa cytologie est complètement transformée, mais sans bouleversement de la structure et sans hypertrophie manifeste ; on reconnaît facilement les diverses parties de l'organe : les sinus et les cordons, ainsi que beaucoup de points folliculaires.

La graisse qui entoure le ganglion est fortement atrophiée ; elle montre par places (en haut et à gauche) des amas granulomateux diffus.

Fig. 10 — La *rate,* vue d'ensemble à un très faible grossissement (G = 28/1). Comme pour le ganglion, on voit que, si elle est profondément modifiée, sa structure générale n'est pas bouleversée ; on reconnaît les cordons de Billroth, les sinus, les corpuscules de Malpighi, la charpente conjonctive. De plus, la transformation est totale, sans prédominance des lésions en aucun point.

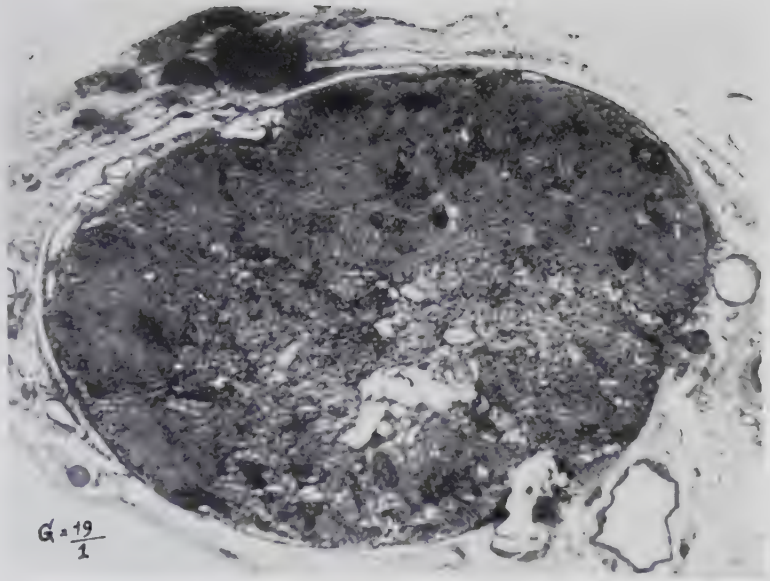


Fig. 9

Fig. 10

Fig. 11. — La *rate,* à un fort grossissement. La structure générale est conservée: on reconnaît facilement les cordons de Billroth et les sinus. Mais la cytologie est profondement modifiée; à remarquer notamment deux sinus (à gauche, et dans le coin supérieur droit) où se sont accumulés de grands monocytes, souvent anormaux.

Fig. 12. — Un point de la *rate* montrant un *aspect tout à fait exceptionnel :* une ébauche de disposition folliculaire; les infiltrats cellulaires se sont accumulés sous l'endothélium d'une veine d'un certain calibre et constituent une sorte de tubercule qui dissocie la paroi veineuse et fait saillie dans sa lumière (G = 380/1).

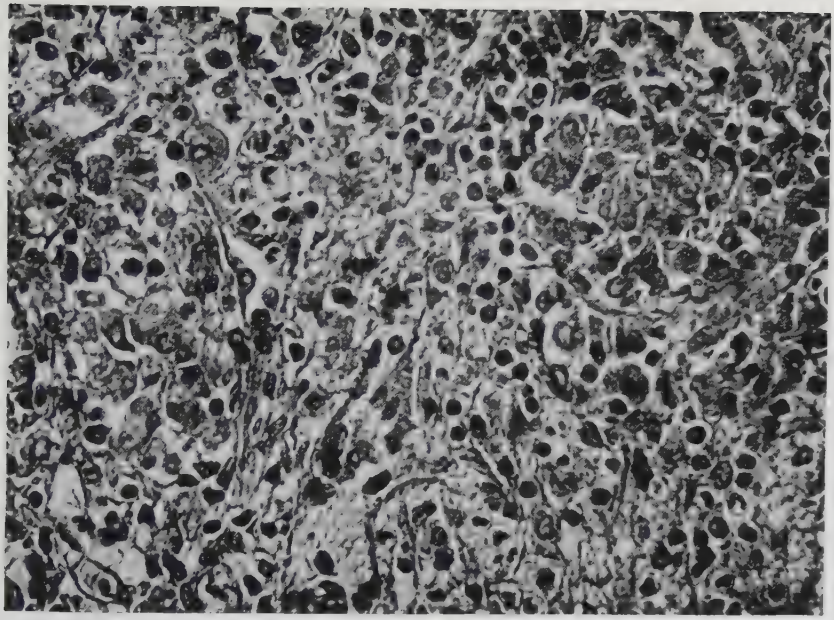


Fig. 11

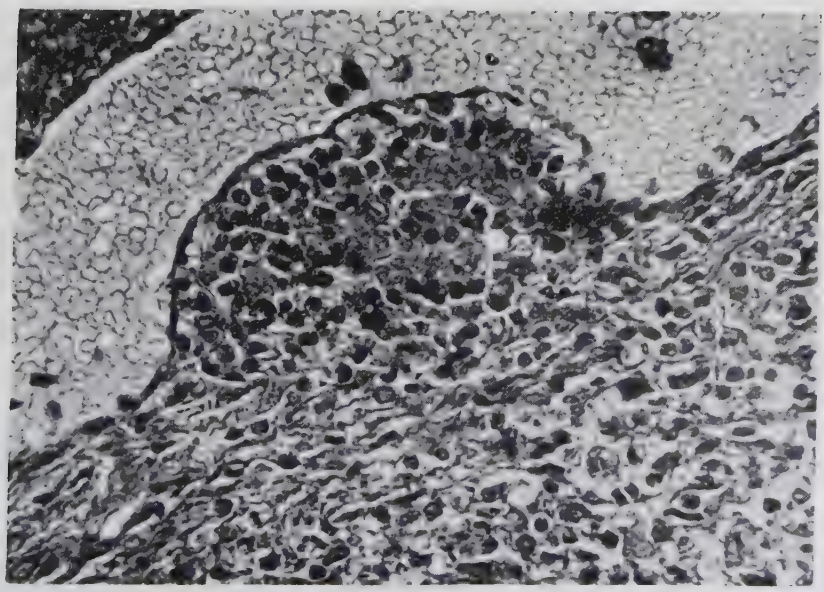


Fig. 12

Fig. 13. — *Moëlle osseuse* de la diaphyse fémorale. Aplasie complète ; la moëlle est strictement réduite à son réticulum, avec des vésicules adipeuses diminuées de taille. Deux fragments de lames osseuses. (G = 120/1.)

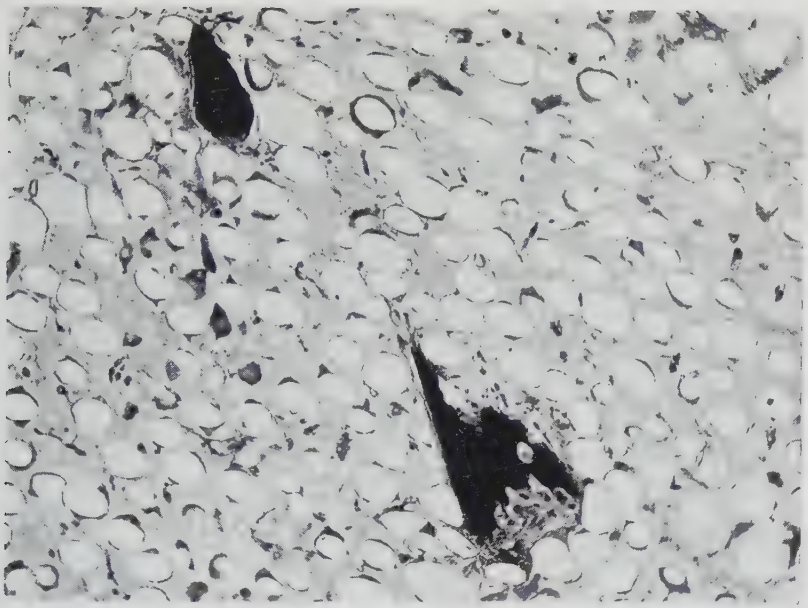


Fig. 13

Fig. 14. — Le *foie* à un faible grossissement (G = 120/1) ; on voit deux petits foyers, très diffus, d'infiltration cellulaire ; mais la réaction réticulo-endothéliale est beaucoup plus étendue et même totale ; déjà à ce grossissement, on peut distinguer que les noyaux sont beaucoup plus nombreux que normalement entre les travées hépatiques.

Fig. 15. — Le *foie,* à un fort grossissement. On voit (à gauche et en bas), les limites d'un espace de Kiernan, infiltré de manière diffuse. Les cellules hépatiques sont sensiblement normales, à part quelques gouttelettes de graisse et la surcharge ferrique, (qui apparaît sous forme de grains noirs) Dans cette région qui semble presque normale au premier abord, les cellules de Kupffer sont cependant nettement réactionnelles (k, k, k.)

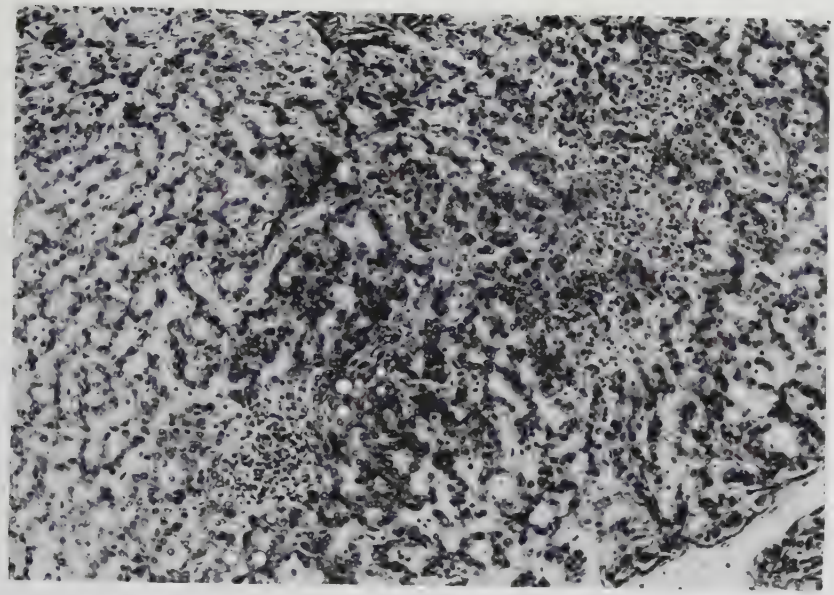


Fig 14

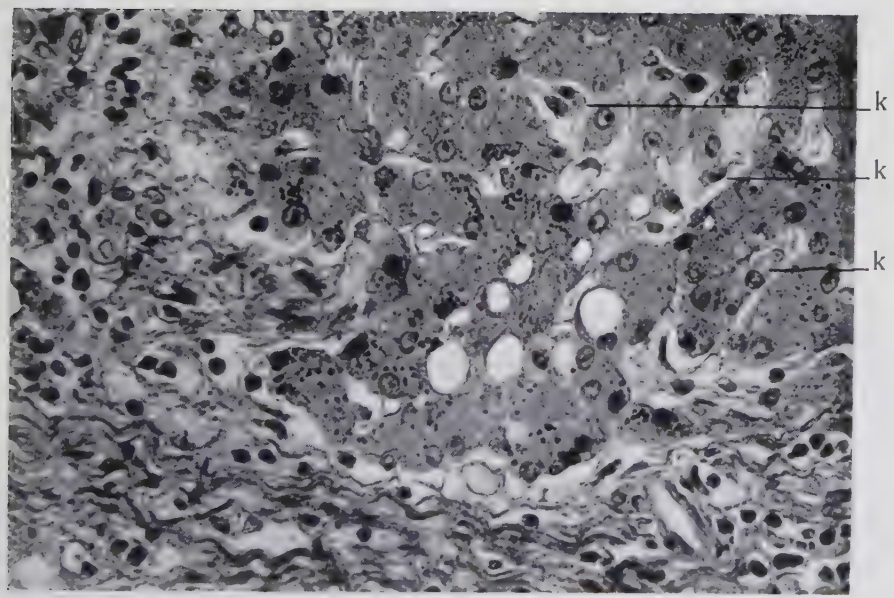


Fig. 15

Un fragment de la **lésion cutanée** (face interne du bras droit), à la même date que les photographies 1 et 2 (aquarelle de M. STOERR-Colmar).

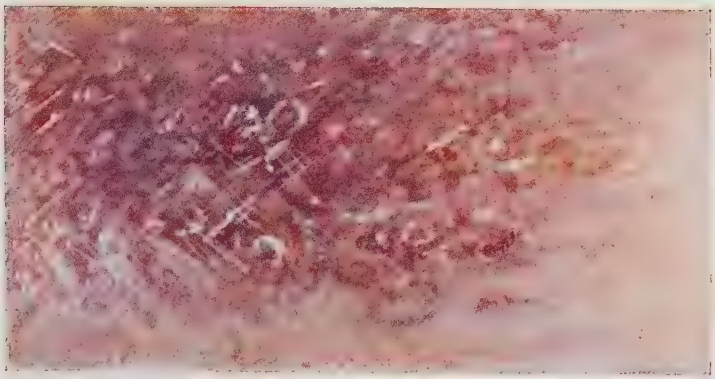
Quelques exemples des formes cellulaires rencontrées :

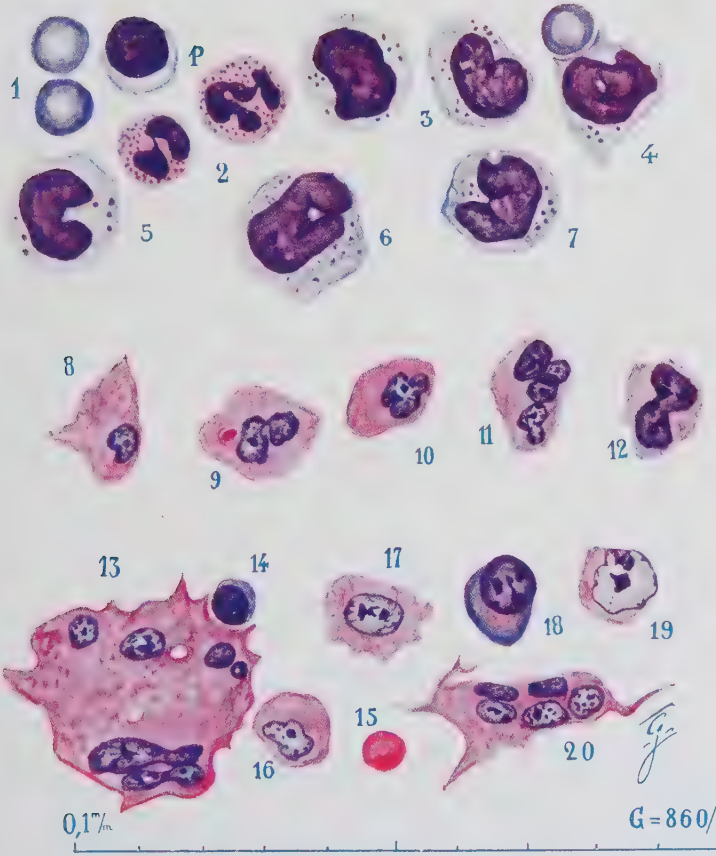
1 à 7, dans les *frottis de sang* des 26 et 27 mars 1931 (deux jours et un jour avant la mort : May-Grunwald-Giemsa). 1, hématies, 1', un grand lymphocyte ; 2, deux polynucléaires neutrophiles (dessinés comme terme de comparaison) ; 3 à 7, six monocytes, plus ou moins irréguliers ; 3 et 7, vacuolaires ; 5, 6, 7, à noyau réniforme ou lobé ; 4, à noyau contourné en corne de bélier.

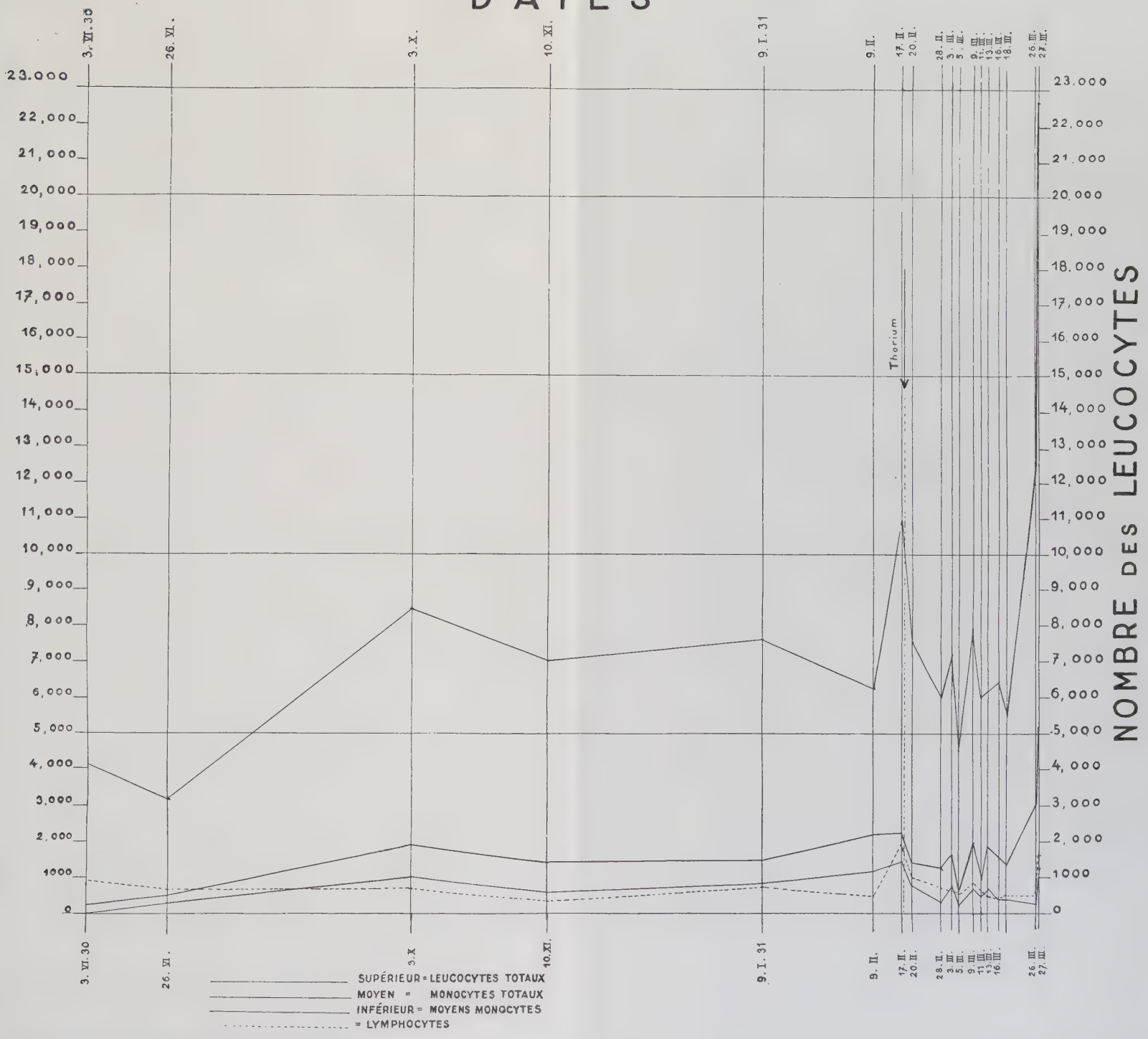
8 à 12, dans la *rate* (8, dans un cordon ; les autres libres dans les sinus) ; en 9, une inclusion acidophile ; 11, à noyaux multiples ; 9 et 12, à noyau lobé.

13 à 20, dans le *granulome cutané* (13 à 17, première biopsie ; 18 à 20, autopsie) ; 13, cellule géante à six noyaux, très inégaux de taille et de chromaticité, deux vacuoles ; 14, petit lymphocyte et 15, hématie normale, dessinés comme terme de comparaison ; 16, 17 et 19, monocytes ; 18, plasmocyte anormal, trop grand, la chromatine du noyau irrégulière ; 20, une cellule fixe à cinq noyaux inégaux, deux très foncés et trois clairs.

(De 8 à 20 : érythrosine-orange-bleu de toluidine. Tous les éléments, de 1 à 20, dessinés à la chambre claire au même grossissement : 860/1.)




1
P
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
0,1 µm
G = 860/1


DATES
NOMBRE DES LEUCOCYTES
3. VI. 30
26. VI.
3. X.
10. XI.
9. I. 31
9. II.
17. II.
20. II.
28. II.
3. III.
5. III.
9. III.
11. III.
13. III.
16. III.
26. III.
27. III.
Thorium
23.000
22,000
21,000
20,000
19,000
18,000
17,000
16,000
15,000
14,000
13,000
12,000
11,000
10,000
9,000
8,000
7,000
6,000
5,000
4,000
3,000
2,000
1000
0
SUPÉRIEUR = LEUCOCYTES TOTAUX
MOYEN = MONOCYTES TOTAUX
INFÉRIEUR = MOYENS MONOCYTES
= LYMPHOCYTES

Dates	3. VI. 30	26. VI. 30	3. X. 30	10. XI. 30	9. I. 31	9. II. 31	17. II. 31	20. II. 31	28. II. 31	3. III. 31	5. III. 31	9. III. 31	11. III. 31	13. III. 31	16. III. 31	18. III. 31	26. III. 31	27. III. 31
Leucocytes	4.100	3.200	8.400	7.000	7.600	6.200	11.000	7.600	5.900	7.300	4.500	8.000	6.000	6.100	6.450	5.900	12.400	22.600
Hématies	5.110.000	5.180.000	5.200.000	4.600.000	4.900.000	5.100.000	4.800.000	4.190.000	4.180.000	4.400.000	4.770.000	4.250.000	3.370.000	4.200.000	4.600.000	4.240.000	3.600.000	3.460.000
Hémoglobine %	**70**	**75**	**75**	**78**	**74**	/	**80**	**80**	**72**	**76**	**70**	**65**	/	**70**	/	**70**	**68**	**65**
Valeur globulaire	0,7	0,7	0,7	0,8	0,8	/	0,9	0,9	0,69	0,6	0,7	0,8	/	0,7	/	0,7	0,7	0,7
Equilibre leucocytaire																		
Polynucléaires neutrophiles %	**68**	**60**	**68**	**70**	**70**	**58**	**61**	**68**	**65**	**70**	**74**	**63**	**70**	**61**	**70**	**68**	**72**	**68**
Polynucléaires éosinophiles %	**2**	**2**	**2**	**1**	**0**	**0**	**2**	**2**	**1**	**0**	**3**	**1**	**3**	**1**	**0**	**1**	**0**	**1**
Polynucléaires basophiles %	**1**	**2**	**0**	**2**	**0**	**0**	**0**	**1**	**2**	**0**	**2**	**2**	**2**	**0**	**1**	**1**	**0**	**2**
Lymphocytes (petits et moyens) %	**21**	**19**	**8**	**5**	**10**	**8**	**18**	**12**	**11**	**8**	**10**	**10**	**11**	**8**	**5**	**8**	**4**	**7**
Nombre absolu	861	608	672	350	760	496	1980	912	649	584	450	800	660	488	322	472	496	1582
Grands monocytes %	**7**	**10**	**10**	**12**	**9**	**16**	**7**	**7**	**16**	**12**	**6**	**16**	**6**	**20**	**19**	**16**	**22**	**18**
Nombre absolu	287	320	840	840	684	992	770	532	944	876	270	1280	360	1220	1225	944	2728	4068
Moyens monocytes %	**0**	**7**	**12**	**9**	**11**	**18**	**13**	**10**	**5**	**10**	**5**	**8**	**8**	**10**	**5**	**6**	**2**	**5**
Nombre absolu	0	224	1008	630	836	1096	1430	760	295	730	225	640	480	610	322	354	248	1130
Monocytes totaux Nombre absolu	287	544	1848	1470	1520	2080	2200	1292	1239	1606	495	1920	840	1830	1547	1298	2976	5198